



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.016
China Journal of General Surgery, 2023, 32(4):615-621.

· 文献综述 ·

PD-1/PD-L1 与肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发生中的相互作用研究进展

肖国辉, 陈浪, 余武汉, 李腾飞, 张有成

(兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要

程序性死亡蛋白1 (PD-1) /程序性死亡配体1 (PD-L1) 和肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 与肿瘤的发生密切相关。TAMs 又主要分为抗肿瘤作用的M1型和促肿瘤作用的M2型, 而肿瘤组织中浸润的巨噬细胞主要以M2-TAMs为主。近年的研究进展主要为PD-1/PD-L1轴抑制TAMs的抗肿瘤作用, TAMs分泌的细胞因子、趋化因子、外泌体等参与调节PD-1/PD-L1的表达等方面。笔者就PD-1/PD-L1与TAMs在肿瘤发生中的作用进行综述, 同时也对两者之间可能存在的相互作用进行了归纳, 探讨靶向调控TAMs的功能对PD-1/PD-L1单抗治疗肿瘤效果的影响。

关键词

肿瘤; 程序性细胞死亡受体1; B7-H1抗原; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫疗法; 综述

中图分类号: R73

Research progress on the interaction between PD-1/PD-L1 and tumor-associated macrophages in carcinogenesis

XIAO Guohui, CHEN Lang, YU Wuhan, LI Tengfei, ZHANG Youcheng

(Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract

Programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) axis and tumor-associated macrophages (TAMs) in the tumor microenvironment are closely related to carcinogenesis. TAMs are mainly categorized as the anti-tumoral M1 phenotype and the pro-tumoral M2 phenotype, with M2-TAMs being the main type of infiltrating macrophages in tumor tissue. Recent research has mainly focused on the inhibition of the anti-tumor effect of TAMs by the PD-1/PD-L1 axis, and the involvement of the cytokines, chemokines, and exosomes that are secreted by TAMs in regulating the expression of PD-1/PD-L1. Here, the authors review the role of PD-1/PD-L1 and TAMs in tumorigenesis, summarize the possible interactions between the them, and discuss the impact of targeted regulation of TAMs on the effectiveness of PD-1/PD-L1 monoclonal antibody therapy for tumors.

基金项目: 兰州大学第二医院萃英科技创新计划基金资助项目 (CY2018-MS14); 甘肃省兰州市城关区科技计划基金资助项目 (2014-4-4)。

收稿日期: 2022-02-12; **修订日期:** 2022-11-16。

作者简介: 肖国辉, 兰州大学第二医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 张有成, Email: zhangyechmd@126.com

Key words Neoplasms; Programmed Cell Death 1 Receptor; B7-H1 Antigen; Tumor-Associated Macrophages; Immunotherapy; Review

CLC number: R73

程序性死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 在肿瘤进展中发挥重要作用, 在各种不同的恶性肿瘤组织中均发现有不同程度的PD-1/PD-L1表达和TAMs浸润, 并且PD-1/PD-L1和TAMs与肿瘤的发生及患者的预后密切相关^[1]。TAMs主要分为具有抗肿瘤作用的经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1-TAMs) 和促进肿瘤进展的替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2-TAMs)^[2], 而肿瘤组织中浸润的巨噬细胞主要以M2-TAMs为主^[3]。PD-1/PD-L1轴主要通过抑制T淋巴细胞的抗肿瘤作用, 从而介导肿瘤的免疫逃逸, 针对此通路研发的PD-1/PD-L1单抗的使用仅给10%~30%患者带来较好的治疗效果, 仍有大部分患者疗效欠佳^[4-5]。除T淋巴细胞, PD-1/PD-L1轴也抑制TAMs的抗肿瘤作用; 另外, TAMs分泌的细胞因子、趋化因子、外泌体等也参与调节PD-1/PD-L1的表达。本文综述了PD-1/PD-L1与TAMs在肿瘤发生中的作用, 同时也对两者之间可能存在的相互作用进行总结。最后, 聚焦肿瘤的免疫治疗, 探讨了靶向调控TAMs的功能对PD-1/PD-L1单抗治疗肿瘤效果的影响。

1 PD-1/PD-L1与肿瘤的发生

PD-1也称为CD279, 是一种主要表达在T淋巴细胞表面的免疫检查点分子, 其主要功能是向T淋巴细胞内部传递抑制信号, 防止过度免疫反应^[6]。后来发现PD-1也在巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞及B淋巴细胞膜上表达, 进一步证实了PD-1在抑制宿主免疫功能中的重要地位^[4]。PD-1配体包括PD-L1和PD-L2两种, 其中PD-L1也称为CD274或B7-H1, 主要在癌细胞、巨噬细胞、树突状细胞膜上表达^[7]。PD-1/PD-L1轴是一种负性免疫调节信号, 具有抑制抗肿瘤作用和介导肿瘤细胞

免疫逃逸的作用, 与肿瘤患者较差的预后密切相关。当肿瘤发生时, PD-1/PD-L1在肿瘤微环境中过度表达, 向T淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞内部持续传递抑制信号, 导致肿瘤细胞逃避免疫监视^[7-8]。

肿瘤细胞通过PD-L1结合并激活T淋巴细胞膜上过度表达的PD-1受体, PD-1再通过招募含SH2域的蛋白质酪氨酸磷酸酶1/2 (SH2 domain-containing phosphatase 1/2, SHP1/2), SHP1/2进一步激活下游T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 级联信号通路, 抑制T淋巴细胞的增殖、细胞毒性及促炎细胞因子的分泌功能, 同时也促进T淋巴细胞凋亡, 从而使肿瘤细胞逃避T淋巴细胞的杀伤作用^[9-10]。另一方面, M2-TAMs也会通过PD-1/PD-L1轴抑制T淋巴细胞的抗肿瘤作用。在乳腺癌、胰腺癌和肝癌的研究中发现, TAMs主要为M2型, 同时高表达PD-L1; 当将表达PD-L1的M2-TAMs与表达PD-1的CD8⁺T细胞共培养后, 发现CD8⁺T细胞数量和抗肿瘤活性明显下降, 而PD-1和PD-L1中和抗体的加入有效恢复了CD8⁺T细胞的功能, 抑制了肿瘤细胞的免疫逃逸^[11-13]。由于在TAMs膜上也发现有PD-1和PD-L1分子的表达, 研究人员逐渐将目光转向PD-1/PD-L1轴对TAMs抗肿瘤功能的影响。在结肠癌和T淋巴瘤组织中发现, 浸润的TAMs均高表达PD-1, 与PD-1⁺TAMs相比, PD-1⁻TAMs的吞噬能力和抗肿瘤作用明显降低, 而敲除PD-1后显著增强了TAMs的吞噬能力^[14-15]。Hartley等^[16]发现, PD-L1单抗的应用促进了M1-TAMs极化, 显著增强巨噬细胞增殖能力和抗肿瘤活性增强。综上, PD-1/PD-L1轴在肿瘤细胞与T淋巴细胞、M2-TAMs与T淋巴细胞之间充当抑制性桥梁作用, 通过抑制T淋巴细胞的抗肿瘤作用来促进肿瘤细胞的免疫逃逸。另外, 以上研究也说明PD-1和PD-L1通过诱导M2-TAMs极化、抑制TAMs对肿瘤细胞的吞噬作用促进肿瘤细胞的免疫逃逸。这提示, 抑制PD-1/PD-L1轴和促进M1-TAMs极化可增强免疫监视, 抑制肿瘤发展。

2 TAMs与肿瘤的发生

TAMs是肿瘤组织中最丰富的免疫细胞,两种类型的TAMs与肿瘤的发生和进展都有密切联系。在一项TAMs与非小细胞肺癌的预后研究^[17]中证实,高比例的M1-TAMs浸润和低比例的M2-TAMs浸润患者的总生存率较好。另外,浸润肿瘤组织的TAMs主要表现出M2型巨噬细胞的功能特点,且肿瘤组织中M2-TAMs浸润的数量明显高于癌旁组织,是肿瘤高侵袭性和预后不佳的指标之一^[18]。这提示M2-TAMs可能在肿瘤的发生过程中发挥关键作用。M2-TAMs还可以通过分泌大量的IL-4/10、TGF- β 、VEGF及外泌体等物质,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,与肿瘤组织血管及淋巴管生成、增殖、转移及耐药的发生密切相关。

2.1 抑制性细胞因子在M2-TAMs促瘤中的作用

T淋巴细胞向肿瘤组织的持续浸润对肿瘤具有较大的杀伤力,而免疫抑制细胞或细胞因子阻碍了T淋巴细胞的抗肿瘤作用。在肿瘤微环境中,M2-TAMs、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)及骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是三种常见的免疫抑制细胞,是抑制性肿瘤微环境的主要组成成分^[19]。M2-TAMs作为免疫抑制细胞,通过分泌IL-4/10、TGF- β 等免疫抑制分子来对抗T细胞对肿瘤的杀伤作用,促进免疫抑制的形成和肿瘤的发生^[20]。Kubota等^[21]发现具有M2样特征的CD163⁺ CD204⁺ TAMs在口腔鳞癌中强烈表达PD-L1和IL-10,之后将CD3⁺ T细胞与CD163⁺ CD204⁺ TAMs共培养后,CD3⁺ T细胞的死亡数量明显增加,证实TAMs通过产生PD-L1和IL-10参与对T细胞功能的抑制。而IL-10被特异性阻断后,M2-TAMs、Tregs、MDSCs及PD-L1的表达显著减少,T细胞、树突状细胞及NK细胞的功能恢复,肿瘤细胞凋亡增加^[22]。另外,也有研究^[23]发现TGF- β 1可通过抑制miR-34a的表达促进结直肠癌细胞的增殖和转移,而miR-34a具有抑制VEGF表达的作用,这表明TAMs可以通过TGF- β 1/miR-34a/VEGF通路促进肿瘤的增殖和转移。在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中,TNBC细胞产生的IL-6激活JAK2/STAT3轴诱导TAM分泌TGF- β 1,TGF- β 1作用于肝白血病因子(hepatic leukemia factor, HLF)/ γ -谷氨酰转移酶1(γ -glutamyltransferase 1, GGT1)从而驱动TNBC细胞增

殖、转移和产生顺铂抗性^[24]。也有研究^[25]发现乳腺癌新辅助化疗后,药物通过干扰素信号通路对TAMs产生影响,进而发挥抗肿瘤作用。

2.2 VEGF在M2-TAMs促瘤中的作用

VEGF-A属于血管生成因子,通过促进内皮细胞的增殖和迁移活性诱导血管生成;VEGF-C属于淋巴管生成因子,促进淋巴管的生成^[26]。血管和淋巴管是癌细胞向邻近器官或远处转移的管道,与肿瘤的恶性程度密切相关。M2-TAMs具有分泌VEGF的功能,表明M2-TAMs可能与肿瘤组织中血管和淋巴管的生成有关联。研究^[27]证实,在胃癌组织中,TAMs的计数与微血管密度和淋巴管密度成正比,进一步在TAMs与胃癌细胞共培养体系中发现,TAMs增强了巨噬细胞和胃癌细胞表达VEGF-A和VEGF-C的能力,提示TAMs分泌的VEGF和VEGF-C是促进胃癌组织血管和淋巴管生成的原因。在黑色素瘤细胞与巨噬细胞共培养后,巨噬细胞表达高水平的TNF- α 和IL-1 β 及相应受体,而TNF- α 和IL-1 β 进一步促进了TAMs中VEGF-C的表达,这可能是导致黑色素瘤淋巴管生成和晚期淋巴结转移的重要原因^[28]。以上研究说明,在细胞因子的刺激下,M2-TAMs不仅自身能够分泌VEGF-A和VEGF-C,也能够促进癌细胞分泌VEGF-A和VEGF-C,从而促进恶性肿瘤中血管和淋巴管的生成。

2.3 外泌体在M2-TAMs促瘤中的作用

外泌体是释放到细胞外的约纳米大小的囊泡,可以在细胞之间穿梭,富含核酸、蛋白质、脂类、miRNA等信息物质,主要发挥“通讯兵”功能,将所含成分信息传递到受体细胞,从而改变受体细胞的功能^[29]。Zheng等^[30]研究发现,TAMs释放的外泌体对癌细胞的功能具有一定的调节作用,不仅促进了癌细胞的转移,也增强癌细胞的耐药性。M2-TAMs分泌的外泌体将载脂蛋白E整合到胃癌细胞中,载脂蛋白E进一步激活PI3K/Akt通路,促进癌细胞肌动蛋白细胞骨架的改变,从而促进胃癌的转移。整合素家族在调节癌细胞黏附和转移过程中具有重要作用, α M整合素/ β 2整合素(CD11b/CD18)蛋白是其中的一种,也在M2型巨噬细胞来源的外泌体中富集。在M2-TAMs介导的肝癌细胞转移实验中,CD11b/CD18首先通过外泌体的移动转移到肝癌细胞上,之后上调MMP-9的表达增加肝癌的转移^[31]。除此之外,M2-TAMs在肿

瘤细胞耐药机制中发挥关键重要, 多项研究^[32-34]表明, M2-TAMs 外泌体来源的 miR-588、miR-21 及 lncRNA 转移到胃癌细胞后, 通过下调 PTEN 的表达从而激活 PI3K/Akt 通路, 导致胃癌细胞对顺铂产生耐药, 同时也通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达来抵抗化疗引起的胃癌细胞凋亡。

3 TAMs对PD-1/PD-L1表达的调节机制

TAMs 还可通过分泌炎症介质、趋化因子调节 PD-1/PD-L1 在肿瘤微环境中的表达。一方面, TAMs 分泌的 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子参与对 PD-L1 的调节。TAMs 培养液上清或单独的 IL-10 能够促进乳腺癌细胞 STAT3 和 PD-L1 的表达, 而 IL-10 抗体的加入明显抑制了这种作用, 说明 IL-10 参与刺激癌细胞中 STAT3 和 PD-L1 的表达^[3]。另外, TGF- β 也通过激活 STAT3, 以时间和剂量依赖性的方式诱导树突状细胞 PD-L1 的表达, 并增加树突状细胞的凋亡水平和 Tregs 的浸润, 导致肝癌细胞的免疫逃逸^[35]。另一方面, TAMs 分泌的 TNF- α 、IL-1 β /6/27 等促炎介质也参与对 PD-L1 的调节。TNF- α 、IL-6 是主要由 M1 型巨噬细胞分泌的促炎细胞因子, 而肿瘤组织中的巨噬细胞释放的 TNF- α 、IL-6 通过激活 STAT3 和 NF- κ B 双通路促进胃癌细胞高表达 PD-L1, 帮助胃癌细胞逃避 T 细胞的杀伤^[36]。同样, Zhang 等^[37]报道了 IL-6 通过激活 STAT3/c-Myc/miR-25-3p 信号通路促进 TAMs 中 PD-L1 的表达。另外, M1-TAMs 来源的 IL-1 β 与肝癌细胞 IL-1 受体结合后, 触发转录因子 p65 和 IRF1 直接与 PD-L1 的启动子结合, 诱导肝癌细胞表达 PD-L1^[38]。IL-27 属于 IL-12 家族成员, 由 EB13 和 p28 亚单位组成, 主要由巨噬细胞和树突状细胞分泌。已经有研究^[39]报道了 TAMs 来源的 IL-27 可能通过激活 STAT3 轴诱导淋巴瘤中的 TAMs 高表达 PD-L1 和 PD-L2。说明 M1-TAMs 来源的促炎细胞因子也诱导了 PD-L1 的表达, 促进了免疫抑制和免疫逃逸的形成, 这与 M1-TAMs 抗肿瘤作用的定义明显相反, 造成这种现象的发生可能受研究的对象、M1/M2-TAMs 的绝对性分型、实验研究条件等影响, 急需进一步明确 M1-TAMs 在肿瘤发生中的作用。除此之外, 巨噬细胞分泌的趋化因子也参与 PD-L1 的表达。趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 主要由 M1-TAMs 分泌, 通过与趋化因子受体 CXCR3 结合对 CXCR3⁺免疫细

胞发出趋化信号。Zhao 等^[40]发现, 在胃癌发生时, 虽然 M1-TAMs 可以分泌 CXCL9、CXCL10、CXCL11 吸引 CXCR3⁺CD8⁺T 细胞向肿瘤部位大量聚集, 但也同时会提高胃癌细胞中 PD-L1 的表达。另外, CCL5 可以通过激活 p65/STAT3-CSN5 信号通路促进大肠癌细胞中 PD-L1 的表达, 促进癌细胞的免疫逃逸^[41]。TAMs 来源的前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 可以通过增加 PD-L1 的表达来抑制 T 细胞的活化和功能, 也可以刺激 Tregs 从幼稚 T 细胞中的分化来促进肿瘤的免疫逃逸^[42]。

4 靶向TAMs治疗有助于PD-1/PD-L1单抗的疗效

PD-1/PD-L1 单抗的使用显著增强了 T 细胞的抗肿瘤效应, 也促进细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 向肿瘤组织的浸润^[9]。但 PD-1/PD-L1 轴的免疫治疗只对部分患者有效果, 大部分患者仍然无法受益, 表现出一定的耐药性。这种现象的出现可能与肿瘤微环境密切相关, 比如低表达 PD-1/PD-L1 的“冷肿瘤”和严重的免疫抑制^[4]。这提示针对性调节肿瘤微环境可能有助于增强 PD-1/PD-L1 单抗的疗效。M2-TAMs 是数量最多、抑制功能最强的免疫抑制性细胞, 不仅分泌抑制性细胞因子 (比如 IL-4/10、TGF- β), 也能进一步招募其他免疫抑制细胞 (比如 Tregs、MDSCs), 造成持久的抑制性肿瘤微环境。基于上述研究基础, 科学家们就靶向 TAMs 治疗是否有助于增强 PD-1/PD-L1 单抗的治疗效果展开了一系列研究。

4.1 抑制M2-TAMs的浸润

抑制 M2-TAMs 的浸润可能有助于增强抗 PD-1/PD-L1 的疗效。趋化因子受体 2 (CCR2) 抑制剂通过阻断 CCL2/CCR2 信号通路显著减少皮肤 T 淋巴瘤中浸润的 TAMs 数量, 增加了 CD8⁺ T 细胞的浸润和抗肿瘤活性, 与 PD-1 单抗联合应用效果更佳^[43]。另一项研究^[44]也发现, 新型厄洛替尼衍生物 (TD-92) 通过抑制 CSF1/CSF1R 信号通路减少 M2-TAMs 向肿瘤组织的浸润, 显著增强 PD-1 单抗对非小细胞肺癌的拮抗作用。集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF-1) 与其受体结合, 后者经历自体磷酸化, 在巨噬细胞的增殖、分化和维持中起重要作用。有研究^[45-46]表明集 CSF-1 受体阻断剂是消耗 M2-TAMs 的主要方法, 因此, CSF-1R 抑

制剂可作为PD-1/PD-L1单抗治疗肿瘤的辅助用药来提高治疗效果。

4.2 促进M1-TAMs型极化

促进M1-TAMs型极化也有助于增强抗PD-1/PD-L1的疗效。Knox等^[47]发现,PD-1单抗虽然可以增强T细胞的功能及促炎细胞因子的释放,抑制黑色素瘤的生长,但同时也通过促进M2-TAMs浸润及IL-10、TGF- β 的分泌,进而部分抵消了抗PD-1抗体的活性,而选择性HDAC6抑制剂通过诱导M2-TAMs向M1-TAMs极化,显著增强了PD-1单抗的抗肿瘤作用。在富含M1-TAMs的胃癌中,M1-TAMs虽然诱导CD8⁺T细胞向胃癌组织中大量浸润,但也同时促进了CD8⁺T表面PD-1的表达,导致胃癌细胞通过PD-L1/PD-1轴逃避了CD8⁺T细胞的杀伤,但是这种类型的胃癌患者PD-1/PD-L1单抗显示出更好的敏感性^[40]。TAMs中miR-21基因的缺失通过促进M1-TAMs极化增强TAMs的抗肿瘤作用,虽然也通过上调TAMs中PD-1的表达部分抑制了M1-TAMs的抗肿瘤作用,但PD-1的上调显著增强了抗PD-1单抗的疗效^[48]。BRD4是一种溴模域和外膜家族蛋白,可以通过激活NF- κ B信号通路来增强趋化因子CCL2的表达,从而导致巨噬细胞在肿瘤中的募集^[49],BRD4抑制剂AZD5153可将M2-TAMs转化为M1-TAMs,并促进促炎细胞因子的分泌,从而激活CTL,这种转变在一定程度上可缓解免疫抑制状态^[50]。

5 总结与展望

在临床上,除了手术、化疗或放疗外,免疫治疗已经逐渐成为了肿瘤患者的第三代治疗方式,给肿瘤的治疗带来较好的前景。如今,随着PD-1/PD-L1和TAMs在肿瘤微环境中的重要作用逐渐被认识,针对它们的免疫治疗的相关研究已经进入了重要阶段。PD-1/PD-L1单抗的应用虽然能抑制一部分患者的肿瘤生长,但大部分患者仍然表现出不受益,这可能主要是由于单纯的拮抗PD-1/PD-L1轴而没有改善抑制性肿瘤微环境所致。上述研究证实,在使用调节TAMs的药物的基础上再联合使用PD-1/PD-L1单抗的组合疗法能显著增强肿瘤的治疗效果,有望在临床上使用。但目前这种组合免疫疗法仍然处于细胞或动物实验研究阶段,急需更深一步的临床相关研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:肖国辉负责选题、文献检索、起草文章、撰写初稿;陈浪、余武汉、李腾飞负责文献检索,校对文章;张有成负责设计指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅。

参考文献

- [1] Lu D, Ni Z, Liu XG, et al. Beyond T cells: understanding the role of PD-1/PD-L1 in tumor-associated macrophages[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:1919082. doi: 10.1155/2019/1919082.
- [2] 邹添添,覃伟,朱迎,等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗:研究进展与发展趋势[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [3] Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [4] Deng XX, Jiao YN, Hao HF, et al. Taraxacum mongolicum extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113978. doi: 10.1016/j.jep.2021.113978.
- [5] Jiang YS, Chen M, Nie H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1111-1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892.
- [6] 柳利利,张成仁,郝相勇,等. 生物标志物预测肝细胞癌患者抗PD-1/PD-L1治疗客观疗效的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7):966-974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.014.
- [7] Liu LL, Zhang CR, Hao XY, et al. Research progress of biomarkers in predicting objective efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(7): 966-974. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.014.
- [8] Liu C, Seeram NP, Ma H. Small molecule inhibitors against PD-1/PD-L1 immune checkpoints and current methodologies for their development: a review[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):239. doi: 10.1186/s12935-021-01946-4.
- [9] Jiang XJ, Wang J, Deng XY, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):10. doi: 10.1186/s12943-018-0928-4.
- [10] Awadasseid A, Wu YL, Zhang W. Advance investigation on synthetic small-molecule inhibitors targeting PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 282: 119813. doi: 10.1016/j.lsc.2021.119813.

- lfs.2021.119813.
- [9] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24–33. doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [10] Mizuno R, Sugiura D, Shimizu K, et al. PD-1 primarily targets TCR signal in the inhibition of functional T cell activation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:630. doi: 10.3389/fimmu.2019.00630.
- [11] Petty AJ, Dai R, Lapalombella R, et al. Hedgehog-induced PD-L1 on tumor-associated macrophages is critical for suppression of tumor-infiltrating CD8⁺ T cell function[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(6): 146707. doi: 10.1172/jci.insight.146707.
- [12] Shan T, Chen S, Chen X, et al. M2-TAM subsets altered by lactic acid promote T-cell apoptosis through the PD-L1/PD-1 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5):1885–1894. doi: 10.3892/or.2020.7767.
- [13] Fang WL, Zhou T, Shi H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8⁺ T cell exclusion[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):4. doi: 10.1186/s13046-020-01786-6.
- [14] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495–499. doi: 10.1038/nature22396.
- [15] Ruan J, Ouyang M, Zhang W, et al. The effect of PD-1 expression on tumor-associated macrophage in T cell lymphoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(6): 1134–1141. doi: 10.1007/s12094-020-02499-0.
- [16] Hartley GP, Chow L, Ammons DT, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) signaling regulates macrophage proliferation and activation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1260–1273. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0537.
- [17] Hwang I, Kim JW, Ylaya K, et al. Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 443. doi: 10.1186/s12967-020-02618-z.
- [18] Lu YF, Guo LM, Ding GF. PD1⁺ tumor associated macrophages predict poor prognosis of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(35): 4019–4030. doi: 10.2217/fon-2019-0519.
- [19] Cheng CP, Shou QY, Lang JL, et al. Gehua Jiecheng Decoction inhibits diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice by improving tumor immunosuppression microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:809. doi: 10.3389/fphar.2020.00809.
- [20] Shu Y, Cheng P. Targeting tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2):188434. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188434.
- [21] Kubota K, Moriyama M, Furukawa S, et al. CD163⁺ CD204⁺ tumor-associated macrophages contribute to T cell regulation via interleukin-10 and PD-L1 production in oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1755. doi: 10.1038/s41598-017-01661-z.
- [22] Shen LM, Li JJ, Liu Q, et al. Local blockade of interleukin 10 and C-X-C motif chemokine ligand 12 with nano-delivery promotes antitumor response in murine cancers[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9830–9841. doi: 10.1021/acsnano.8b00967.
- [23] Zhang DH, Qiu XG, Li JH, et al. TGF- β secreted by tumor-associated macrophages promotes proliferation and invasion of colorectal cancer via miR-34a-VEGF axis[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(24):2766–2778. doi: 10.1080/15384101.2018.1556064.
- [24] Li HY, Yang PH, Wang JH, et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):2. doi: 10.1186/s13045-021-01223-x.
- [25] 陈娟, 蒋斌, 黄果, 等. 乳腺癌新辅助化疗前后肿瘤相关巨噬细胞相关基因变化的生物信息学分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(5):631–639. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.008.
- Chen J, Jiang B, Huang G, et al. Bioinformatics analysis of changes in genes associated with tumor-associated macrophages before and after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(5):631–639. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.008.
- [26] Otrrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2007, 38(3): 258–268. doi: 10.1016/j.bcmd.2006.12.003.
- [27] Wu H, Xu JB, He YL, et al. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4):462–468. doi: 10.1002/jso.23110.
- [28] Peppicelli S, Bianchini F, Calorini L. Inflammatory cytokines induce vascular endothelial growth factor-C expression in melanoma-associated macrophages and stimulate melanoma lymph node metastasis[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1133–1138. doi: 10.3892/ol.2014.2297.
- [29] Chen Q, Li YF, Gao WJ, et al. Exosome-mediated crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:764222. doi: 10.3389/fmolb.2021.764222.
- [30] Zheng PM, Luo Q, Wang WW, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional Apolipoprotein E[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4):434. doi: 10.1038/s41419-018-0465-5.
- [31] Retracted: M2 macrophage-derived exosomes facilitate HCC metastasis by transferring α M β 2 integrin to tumor cells[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6):3564. doi: 10.1002/hep.32229.
- [32] Zheng PM, Chen L, Yuan XL, 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. doi: 10.1186/s13046-017-0528-y.
- [33] Cui HY, Rong JS, 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. doi: 10.3748/wjg.v27.i36.6079.
- [34] Xin L, Zhou LQ, 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. doi: 10.15252/embr.202052124.
- [35] Song SS, Yuan PF, Wu HX, et al. Dendritic cells with an increased PD-L1 by TGF- β induce T cell anergy for the cytotoxicity of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(1):117-123. doi: 10.1016/j.intimp.2014.02.027.
- [36] Ju XL, Zhang H, Zhou ZD, et al. Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF- α signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112315. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112315.
- [37] Zhang WJ, Liu Y, Yan ZY, et al. IL-6 promotes PD-L1 expression in monocytes and macrophages by decreasing protein tyrosine phosphatase receptor type O expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000285. doi: 10.1136/jitc-2019-000285.
- [38] Zong ZY, Zou JH, Mao RD, et al. M1 macrophages induce PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells through IL-1 β signaling[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1643. doi: 10.3389/fimmu.2019.01643.
- [39] Horlad H, Ma CY, Yano H, et al. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(11):1696-1704. doi: 10.1111/cas.13065.
- [40] Zhao R, Wan QY, Wang Y, et al. M1-like TAMs are required for the efficacy of PD-L1/PD-1 blockades in gastric cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10(1): 1862520. doi: 10.1080/2162402X.2020.1862520.
- [41] Liu C, Yao ZY, Wang JN, et al. Macrophage-derived CCL5 facilitates immune escape of colorectal cancer cells via the p65/STAT3-CSN5-PD-L1 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1765-1781. doi: 10.1038/s41418-019-0460-0.
- [42] Pu YZ, Ji Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874589. doi: 10.3389/fimmu.2022.874589.
- [43] Wu XS, Singh R, Hsu DK, et al. A small molecule CCR2 antagonist depletes tumor macrophages and synergizes with anti-PD-1 in a murine model of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): 1390-1400. doi: 10.1016/j.jid.2019.11.018.
- [44] Shih CT, Shiau CW, Chen YL, et al. TD-92, a novel erlotinib derivative, depletes tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer via down-regulation of CSF-1R and enhances the anti-tumor effects of anti-PD-1[J]. *Cancer Lett*, 2021, 498: 142-151. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.043.
- [45] Gomez-Roca CA, Italiano A, Le Tourneau C, et al. Phase I study of emactuzumab single agent or in combination with paclitaxel in patients with advanced/metastatic solid tumors reveals depletion of immunosuppressive M2-like macrophages[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1381-1392. doi: 10.1093/annonc/mdz163.
- [46] Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):846-859. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.016.
- [47] Knox T, Sahakian E, Banik D, et al. Selective HDAC6 inhibitors improve anti-PD-1 immune checkpoint blockade therapy by decreasing the anti-inflammatory phenotype of macrophages and down-regulation of immunosuppressive proteins in tumor cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6136. doi: 10.1038/s41598-019-42237-3.
- [48] Xi JJ, Huang Q, Wang L, et al. miR-21 depletion in macrophages promotes tumoricidal polarization and enhances PD-1 immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2018, 37(23): 3151-3165. doi: 10.1038/s41388-018-0178-3.
- [49] Mu JF, Sun PF, Ma ZM, et al. BRD4 promotes tumor progression and NF- κ B/CCL2-dependent tumor-associated macrophage recruitment in GIST[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 935. doi: 10.1038/s41419-019-2170-4.
- [50] Li X, Fu Y, Yang B, et al. BRD4 Inhibition by AZD5153 Promotes Antitumor Immunity via Depolarizing M2 Macrophages [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:89. doi: 10.3389/fimmu.2020.00089.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:肖国辉,陈浪,余武汉,等. PD-1/PD-L1与肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发生中的相互作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4):615-621. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.016

Cite this article as: Xiao GH, Chen L, Yu WH, et al. Research progress on the interaction between PD-1/PD-L1 and tumor-associated macrophages in carcinogenesis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(4):615-621. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.016