

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.010

胞葬作用对肿瘤发生发展影响的研究进展

Research progress in the effects of efferocytosis on tumorigenesis and development

俞数 综述;陶翊桀,钱程 审阅(海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室,上海 200433)

[摘要] 胞葬作用是吞噬细胞清除凋亡细胞的过程,具有抗炎和促瘤作用。胞葬作用作为在肿瘤微环境(TME)中发生频率最高的事件之一,能对肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和侵袭,以及抗肿瘤免疫等生物学特征产生重要影响。胞葬作用过程中的复杂代谢状态可以通过“找我(find me)”、“吃我(eat me)”信号和释放降解产物影响肿瘤的发生与发展。此外,胞葬作用可促进肿瘤相关巨噬细胞(TAM)极化为M2表型、调节抗炎因子和促炎细胞因子分泌以及调节T细胞、NK细胞等免疫细胞的激活和成熟,产生一系列的抗炎和免疫抑制信号,影响TME,从而促进肿瘤细胞逃避免疫监视机制,导致肿瘤进展。从胞葬作用角度出发探讨肿瘤治疗的潜在靶点,为抗肿瘤药物的研发提供新的思路。

[关键词] 胞葬作用;代谢;肿瘤微环境;免疫调节;肿瘤治疗

[中图分类号] R392.32; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0914-05

胞葬作用(efferocytosis)是细胞发生程序性死亡并进一步被吞噬细胞吞噬和清除的过程,主要由专职吞噬细胞(如血液中的单核细胞、中性粒细胞和组织中的巨噬细胞、DC等)或非专职吞噬细胞(上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞等)完成,其中巨噬细胞是负责胞葬作用的最主要的细胞之一^[1]。胞葬作用发生在生物体的整个生命周期中,它能及时清除死亡细胞,阻止死亡细胞释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),从而防止继发性炎症的发生。同时,胞葬作用对生物体的发育、组织器官的活力和稳态的维持、组织的更新再生、免疫系统的功能稳定也有着至关重要的作用^[2]。然而,胞葬作用促进炎症消退的同时也具有免疫抑制的作用,为肿瘤细胞提供了生存与发展的环境,促进了肿瘤的进展。在低氧、pH酸化、代谢物积累的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,肿瘤组织及周围细胞面临着严峻的考验,细胞凋亡数量增加,吞噬细胞及时清除凋亡的肿瘤细胞可以阻止细胞释放DAMP,促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。近年来,越来越多的研究发现胞葬作用在肿瘤进展过程中发挥着重要的作用,深入了解这两者之间的关系对肿瘤的治疗具有较大的创新意义。本文就胞葬作用和肿瘤发生发展的研究进展作一综述,旨在为肿瘤的临床治疗提供新的思路。

1 胞葬作用与肿瘤发生发展的关系

在以往的研究中,胞葬作用作为在TME中发生频率最高的事件之一,对肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭与转移,以及抗肿瘤免疫等生物学特征产生重要的影响。目前的一系列研究表明,肿瘤的发生发展

和胞葬作用之间的调控是双向的,肿瘤的进展可以导致胞葬作用发生的频率增加,而增加的胞葬作用又可以通过多种途径来进一步促进肿瘤的发展。

1.1 肿瘤的发生发展对胞葬作用的影响

随着肿瘤的进展,胞葬作用的发生频率也会发生一定的改变。首先,一些肿瘤的内生因素(如癌基因的激活、抑癌因子的失活)可以诱导转录程序,引起促炎细胞因子和趋化因子过度产生,从而触发“肿瘤引起的炎症(cancer-induced inflammation, CEI)”,进而促进胞葬作用的发生^[3]。其次,肿瘤的生长受到肿瘤细胞增殖和凋亡率的调节,且肿瘤细胞由于长期处于缺氧、饥饿等恶劣环境中极易发生凋亡。因此,随着肿瘤的发展,胞葬作用作为清除凋亡细胞的主力军,其发生频率也会随之增加^[4]。

1.2 胞葬作用对肿瘤的发生发展的影响

肿瘤的发生条件包括正常细胞中肿瘤相关基因的突变、表观遗传的改变或两者的积累。有研究^[5]表明,一些炎症细胞因子可以导致线粒体或细胞核氧化还原失衡,进而导致DNA损伤和基因组不稳定。因此,胞葬作用释放的相关细胞因子在一定程度上能促进基因组的突变,从而导致肿瘤的发生。

在肿瘤进展过程中,肿瘤细胞可以通过上皮间质转化(EMT)来增强迁移和侵袭力。研究结果^[6]表

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 82101854, No. 32000632); 国家自然科学基金科学基金重点项目(No. 81730039); 海军军医大学基础医学院课程教学设计改革项目(基教[2021]104号)

[作者简介] 俞数(2000—),女,硕士生,主要从事胞葬作用的研究, E-mail: 17830948562@163.com

[通信作者] 钱程, E-mail: crystalqiancheng@163.com; 陶翊桀, E-mail: taoyijie94@smmu.edu.cn

明,EMT可以通过炎症信号通路进行调节。胞葬作用过程中,肿瘤细胞凋亡产生的细胞碎片可以刺激肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)释放细胞因子,从而诱导EMT来促进肿瘤进展^[7]。同时,胞葬作用过程中分泌的细胞因子也可以促进肿瘤细胞向远处组织转移。例如,胞葬作用诱导的M2型巨噬细胞可以分泌几丁质酶-3样蛋白1(chitinase 3-like 1, CHI3L1)促进肿瘤转移^[8]。此外,胞葬作用可以及时清除损伤细胞释放的DAMP,从而促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,胞葬作用过程中释放的免疫抑制性细胞因子也可进一步抑制其他相关细胞因子(如IL-2、INF- γ 、TNF等)的释放,通过影响TME促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。

2 胞葬作用在肿瘤进展中的代谢调控作用

越来越多的研究^[9-10]表明,胞葬作用过程中的复杂代谢状态可以影响肿瘤的发生与发展。一方面,TAM等吞噬细胞必须通过诱导或抑制代谢途径来发现、吞噬和消化凋亡肿瘤细胞,被吞噬的凋亡肿瘤细胞在降解后也会给吞噬细胞带来一定程度的代谢负担;另一方面,吞噬细胞自身所处的TME代谢十分复杂,其中营养物质的可用性、发生程序性死亡的细胞类型,以及与它们相互作用的邻近细胞都会对其产生一定的影响。胞葬作用可以通过代谢调节免疫应答,从而直接或间接影响肿瘤进展。阐明胞葬作用过程中发生的代谢事件及其在肿瘤发展过程中的作用,有望推动肿瘤,尤其是难治性肿瘤的精准诊疗。

2.1 凋亡细胞释放的“找我(find me)”信号代谢相关分子对肿瘤进展的影响

“找我”阶段最重要的特征为凋亡细胞释放DAMP以吸引吞噬细胞,如三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)、高迁移率蛋白1(high-mobility group box-1, HMGB1)等代谢相关分子。研究^[5]表明,垂死的肿瘤细胞释放的DAMP不仅能引发胞葬作用,还可以通过诱导DC成熟、激活细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)、使巨噬细胞向M1表型极化来发挥抗肿瘤作用。巨噬细胞对前列腺癌细胞的吞噬作用可以诱导促炎细胞因子CXCL5的表达,从而促进CXCL5介导的肿瘤的生长^[11]。同时,作为凋亡细胞释放的炎性细胞因子,CXCL5/CXCL8有望成为评估肝细胞癌免疫检查点抑制剂治疗的标志物^[12]。此外,ATP作为主要的“找我”信号,在肿瘤细胞发生凋亡时被释放到细胞外,可以招募DC到死亡的肿瘤细胞附近并促进其分化成熟,从而激发特异性抗肿瘤免疫杀伤作用^[13]。HMGB1在肿瘤的发展过程中也起到复杂的调控作

用,死亡的肿瘤细胞释放的HMGB1可以晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)依赖的方式促进肿瘤细胞转移,阻断HMGB1-RAGE信号通路能够提高肿瘤化疗的疗效。

2.2 凋亡细胞的“吃我(eat me)”信号对肿瘤进展的影响

“吃我”信号主要包括磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)、钙网蛋白、低密度脂蛋白等。其中,PS作为主要的“吃我”信号,在细胞内外起着不同的作用。在肝细胞内,PS可以转化为磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱,以维持正常的磷脂代谢转运机制,PS表达降低可以加剧肝细胞凋亡、纤维化和癌变^[14]。凋亡细胞外的PS在接触吞噬细胞表面的PS受体后可以启动不同的信号转导和转录程序,从而为肿瘤细胞创造一个免疫抑制微环境,促进肿瘤细胞免疫逃逸^[15]。

2.3 胞葬作用产生的降解产物对肿瘤进展的影响

TAM在吞噬凋亡的肿瘤细胞后,脂质、胆固醇、蛋白质、糖类和核酸负荷过量,导致吞噬细胞发生代谢应激。目前关于胞葬作用降解产物对肿瘤进展影响的研究主要集中在糖代谢方面。胞葬作用可以诱导吞噬细胞进行有氧糖酵解,通过上调葡萄糖转运体亚型1(glucose transporter isoform 1, GLUT1)的表达来增加葡萄糖摄取^[16];而高葡萄糖消耗的TME无法有效支持抗肿瘤T细胞的功能,同时有氧糖酵解的副产物乳酸可以通过促进TAM极化为M2型、抑制效应T细胞、促进调节性T细胞(Treg细胞)功能来诱导TME转化为免疫抑制状态^[17]。

3 胞葬作用调节肿瘤免疫微环境影响肿瘤进展

肿瘤免疫微环境是肿瘤赖以生存和进展的环境,由肿瘤细胞、细胞外基质、周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎性细胞和各种信号分子等组成。研究^[18]表明,肿瘤细胞获得恶性表型主要依赖于肿瘤细胞本身的基因组及TME中复杂的生物化学改变。肿瘤的进展受TME中肿瘤细胞和其他类型细胞的双重调控,为了满足肿瘤快速增殖的需求,TME中的一些非肿瘤组织发生了“代谢重编程”,包括糖代谢、氨基酸代谢、脂代谢等紊乱。例如,肿瘤细胞独特的有氧糖酵解方式会造成TME中乳酸大量堆积;糖酵解产生大量的中间产物,为脂质等物质的积累提供原料;氨基酸摄取增加等等。一系列的代谢重编程活动使得TME整体呈现低氧、pH酸化、代谢产物积累的特点。在正常的生理条件下,胞葬作用可以防止细胞凋亡和继发性炎症反应导致的组织和器官损伤,对维持机体组织稳态至关重要。然而,

研究^[19]发现胞葬作用可以促进TME的扩张和肿瘤的进展, 凋亡的肿瘤细胞可吸引吞噬细胞并诱发胞葬作用以清除凋亡细胞, 而未被清除的凋亡细胞则释放大量的细胞碎片及趋化因子, 引起炎症细胞浸润及炎症因子分泌。胞葬作用主要通过以下三种方式影响TME: (1)促进TAM极化为M2表型; (2)促进抗炎因子如IL-10、TGF- β 的分泌, 抑制促炎细胞因子如IL-1、TNF- α 的分泌; (3)调节T细胞、NK细胞等免疫细胞的激活和成熟。

3.1 胞葬作用对TAM功能的影响

TAM是TME中存在的主要免疫细胞, 被分为经典活化的巨噬细胞(M1型TAM)和替代活化的巨噬细胞(M2型TAM)。M1型TAM的存在与抗肿瘤活性相关, 而M2型TAM则与促肿瘤活性相关。在TME营养和代谢供给不足或临床药物的刺激下, 肿瘤细胞的凋亡通路处于敏感状态, 极易被激活。凋亡的肿瘤细胞被TAM吞噬, 通过一系列途径导致其极化为M2型TAM, 后者进一步分泌一系列的免疫抑制性细胞因子(如IL-10、IL-13和IL-4等), 促进TME重塑为有利于肿瘤进展的状态。

首先, 肿瘤细胞凋亡产生的细胞碎片可以通过招募并激活TAM、刺激TAM释放免疫抑制性细胞因子、抑制抗肿瘤免疫反应等途径促进肿瘤细胞的增殖和转移^[20]。其中, 细胞碎片表面的PS信号发挥着主要的刺激作用。因此, 使用膜联蛋白V (annexin V, Anx5)或抗PtdSer抗体中和PS, 同时联合化疗药物治疗肿瘤, 可以在一定程度上恢复化疗的疗效^[21]。其次, 胞葬作用过程中凋亡细胞产生的细胞因子, 如“找我”信号1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)、细胞因子TGF- β 等, 可以刺激巨噬细胞向抗炎促瘤M2型极化^[22]。在TME中, 这些M2型TAM分泌IL-4、IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子抑制炎症进展^[23]; 分泌促血管生成因子促进TME中的血管生成^[24]; 抑制T细胞浸润和CTL功能, 损害抗肿瘤免疫应答^[25]; 通过重塑细胞外基质促进肿瘤细胞的侵袭和转移等^[26]。例如, 胞葬作用诱导的M2型TAM可以分泌CHI3L1促进乳腺癌和胃癌转移^[27]; 胞葬作用促进M2型TAM附近高表达与肿瘤侵袭性相关的细胞因子MFG-E8、NOX2^[28-29]。鉴于胞葬作用诱导的M2型TAM在TME中的促瘤作用, 靶向TAM有望成为不同类型肿瘤的有效治疗方法。

3.2 胞葬作用对免疫细胞功能的影响

胞葬作用的相关分子通过影响TME中免疫细胞的功能来影响肿瘤的进展。例如, Mer酪氨酸激酶(MerTK)的激活可以抑制DC成熟和效应T细胞扩增, 也可以促进肿瘤细胞免疫检查点配体PD-L1的表

达, 从而与CD8⁺T细胞拮抗, 促进肿瘤侵袭^[30]; 使用药物治疗乳腺肿瘤后, 胞葬作用清除TME中的凋亡肿瘤细胞会导致TME中髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和Treg细胞的数量增加^[31]; 成熟的DC可以通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)及其配体MyD88向适应性免疫细胞提呈来自凋亡肿瘤细胞的抗原, 从而发挥抗肿瘤免疫作用^[32]; 此外, 一些死亡肿瘤细胞释放的DAMP也可以促进DC成熟, 并可作为免疫佐剂来激活CTL反应, 如凋亡肿瘤细胞释放的HMGB1与肿瘤相关DC的T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(TIM-3)结合, 可能导致肿瘤细胞发生免疫逃避^[33]。

4 从胞葬作用角度出发探索肿瘤治疗新路径

鉴于胞葬作用的三个阶段中的“找我”阶段所产生的信号并不是肿瘤特异性的, 所以治疗肿瘤主要靶向胞葬作用的“吃我”阶段, 其中研究比较广泛的主要为靶向PS及其受体、抗“别吃我(don't eat me)”信号表达等。

4.1 靶向PS及其受体

目前, 临床上靶向PS(如BPRDP056)在乳腺癌、胰腺癌、肺癌和脑肿瘤中都显示出一定的疗效。PS受体主要分为TAM受体和TIM受体。TAM受体主要包括MerTK和Axl, 皮质激素可以增加巨噬细胞表面的MerTK表达, 被广泛用于肿瘤治疗。MRX-2843是一种MerTK/FLT3抑制剂, 有助于治疗引起AML133的FLT3突变, 目前正在进行I期临床试验^[34]; 比美替尼(bemcentinib)是一种选择性Axl抑制剂, 可通过抑制Axl和下游Akt磷酸化来抑制血管和炎性细胞因子的产生, 从而对乳腺癌起到一定的治疗作用^[35]。此外, 靶向AXL的药物卡博替尼(cabozantinib)、安姆伐替尼(amuvatinib)等都正在进行II期临床试验。TIM受体抑制剂目前也在抗肿瘤研究中被广泛发掘, 新型抗TIM-3抗体TSR-02和LY3321367目前正在进行针对实体瘤的I期临床试验, 并且与其他化疗药物联合使用也表现出较好的疗效。

4.2 抗“别吃我”信号表达

肿瘤细胞表面过表达“别吃我”信号, 可以抑制杀伤肿瘤中的免疫细胞, 从而阻止肿瘤细胞被免疫系统识别^[36]。例如, CD24在肿瘤细胞表面高表达, 可以与TAM上的Siglec10相互作用, 从而阻碍对肿瘤细胞的胞葬作用, 而通过单克隆抗体阻断CD24-Siglec10相互作用可以改善肿瘤细胞的清除^[37]。使用拮抗抗体降低CD47的识别, 可增加TAM的吞噬活性从而减缓肿瘤生长速度, 目前在胶质母细胞瘤、黑

色素瘤、淋巴瘤、乳腺癌和结直肠癌等多种动物模型中都取得了一定的疗效^[38-39]。抑制肿瘤细胞表面“别吃我”信号CD47的表达来增加巨噬细胞的吞噬活性也可以有效的抑制肿瘤的生长^[40]。

5 结 语

在正常生理状态下,胞葬作用可以防止细胞内容物释放导致的炎症和组织损伤,有助于维持组织稳态。与胞葬作用功能缺陷引起的炎症性疾病不同,肿瘤细胞的胞葬作用可发挥独特的代谢调节作用,影响免疫抑制微环境的形成。胞葬作用的各种信号分子、桥接分子、细胞因子、吞噬受体都会对肿瘤细胞存活、迁移、侵袭、转移产生关键作用。近些年来,对胞葬作用的分子机制的进一步了解提示了许多肿瘤治疗的新思路,靶向凋亡细胞碎片、胞葬作用过程中产生的细胞因子及表面信号等都有望成为抗肿瘤治疗的合适途径。但是,由于胞葬作用和抗肿瘤免疫的机制以及两者之间的相互作用关系过于复杂,如何平衡两者之间的关系、在激活胞葬作用的同时防止肿瘤细胞免疫逃避的发生,将成为一个意义深远且富有挑战性的问题。相信今后随着对胞葬作用研究的不断深入,针对胞葬作用不同阶段的各环节进行肿瘤靶向治疗将大有前景。

[参考文献]

- [1] MEHROTRA P, RAVICHANDRAN K S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(8): 601-620. DOI: 10.1038/s41573-022-00470-y.
- [2] POON I, RAVICHANDRAN K. Targeting efferocytosis in inflammaging[J/OL]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 2023: Online ahead of print[2023-09-25]. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pharmtox-032723-110507>. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-032723-110507.
- [3] HAMARSHEH S, GROB O, BRUMMER T, *et al*. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11: 5439[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19288-6>. DOI: 10.1038/s41467-020-19288-6.
- [4] LI Z H, LI Y, GAO J, *et al*. The role of CD47-SIRP α immune checkpoint in tumor immune evasion and innate immunotherapy[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 273: 119150[2023-07-24]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119150>. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119150.
- [5] PEZONE A, OLIVIERI F, NAPOLI M V, *et al*. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(4): 200-211. DOI: 10.1038/s41584-022-00905-1.
- [6] EBRAHIMI N, ADELIAN S, SHAKERIAN S, *et al*. Crosstalk between ferroptosis and the epithelial-mesenchymal transition: implications for inflammation and cancer therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 64: 33-45. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.01.006.
- [7] BRABLETZ S, SCHUHWERK H, BRABLETZ T, *et al*. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression[J/OL]. *EMBO J*, 2021, 40(18): e108647[2023-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459003/>. DOI: 10.15252/emboj.2021108647.
- [8] ZHAO T, SU Z P, LI Y C, *et al*. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 201[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00303-7>. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7.
- [9] TRZECIAK A, WANG Y T, PERRY J S A. First we eat, then we do everything else: the dynamic metabolic regulation of efferocytosis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2126-2141. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.001.
- [10] MAO Y W. Apoptotic cell-derived metabolites in efferocytosis-mediated resolution of inflammation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 62: 42-53. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.10.002.
- [11] ROCA H, JONES J D, PURICA M C, *et al*. Apoptosis-induced CXCL5 accelerates inflammation and growth of prostate tumor metastases in bone[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 248-266. DOI: 10.1172/JCI92466.
- [12] ZHU J, ZHOU Y F, WANG L, *et al*. CXCL5/CXCL8 is a promising potential prognostic and tumor microenvironment-related cluster in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1364-1380. DOI: 10.21037/jgo-20-556.
- [13] FUCIKOVA J, KEPP O, KASIKOVA L, *et al*. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1013[2023-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243969/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03221-2.
- [14] HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEBASTIÁN D, VIVES S, *et al*. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease[J]. *Cell*, 2019, 177(4): 881-895. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.04.010.
- [15] CHEN Y Y, LO C F, CHIU T Y, *et al*. BPRDP056, a novel small molecule drug conjugate specifically targeting phosphatidylserine for cancer therapy[J/OL]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100897[2023-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069101/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100897.
- [16] MORIOKA S, PERRY J S A, RAYMOND M H, *et al*. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release[J]. *Nature*, 2018, 563(7733): 714-718. DOI: 10.1038/s41586-018-0735-5.
- [17] PHILIP M, SCHIETINGER A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 209-223. DOI: 10.1038/s41577-021-00574-3.
- [18] XIA L, OYANG L, LIN J, *et al*. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28[2023-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546704/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [19] GREGORY C D. Hijacking homeostasis: regulation of the tumor microenvironment by apoptosis[J/OL]. *Immunol Rev*, 2023: IMR-2023[2023-09-25]. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.13259>. DOI: 10.1111/imr.13259.
- [20] DA SILVA-JR I A, CHAMMAS R, LEPIQUE A P, *et al*. Platelet-activating factor (PAF) receptor as a promising target for cancer cell repopulation after radiotherapy[J/OL]. *Oncogenesis*, 2017, 6(1): e296[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/oncsis201690>. DOI: 10.1038/oncsis.2016.90.
- [21] DEROSE P, THORPE P E, GERBER D E. Development of

- baviximab, a vascular targeting agent with immune-modulating properties, for lung cancer treatment[J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(8): 933-944. DOI: 10.2217/imt.11.87.
- [22] 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.
- [23] GHAREMANI PIRAGHAJ M, SOUDI S, GHANBARIAN H, *et al.* Effect of efferocytosis of apoptotic mesenchymal stem cells (MSCs) on C57BL/6 peritoneal macrophages function[J]. *Life Sci*, 2018, 212: 203-212. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.052.
- [24] JETTEN N, VERBRUGGEN S, GIJBELS M J, *et al.* Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis *in vivo*[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 109-118. DOI: 10.1007/s10456-013-9381-6.
- [25] HAN Q, SHI H, LIU F. CD163⁺ M2-type tumor-associated macrophage support the suppression of tumor-infiltrating T cells in osteosarcoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34: 101-106. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.023.
- [26] FINKERNAGEL F, REINARTZ S, LIEBER S, *et al.* The transcriptional signature of human ovarian carcinoma macrophages is associated with extracellular matrix reorganization[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75339-75352. DOI: 10.18632/oncotarget.12180.
- [27] LI J, SUN J, ZENG Z Y, *et al.* Tumour-associated macrophages in gastric cancer: from function and mechanism to application[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8): e1386[2023-09-25]. <http://dx.doi.org/10.1002/ctm2.1386>. DOI: 10.1002/ctm2.1386.
- [28] HARRISON I P, VINH A, JOHNSON I R D, *et al.* NOX2 oxidase expressed in endosomes promotes cell proliferation and prostate tumour development[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(83): 35378-35393. DOI: 10.18632/oncotarget.26237.
- [29] JACKUTE J, ZEMAITIS M, PRANYS D, *et al.* Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 1-13. DOI: 10.1186/s12865-018-0241-4.
- [30] CHEN Y X, LIU C, ZHU S M, *et al.* PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade-based combinational treatment: Immunotherapeutic amplification strategies against colorectal cancer[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107607[2023-07-24]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107607>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107607.
- [31] WERFEL T A, ELION D L, RAHMAN B, *et al.* Treatment-induced tumor cell apoptosis and secondary necrosis drive tumor progression in the residual tumor microenvironment through MerTK and IDO1[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 171-182. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1106.
- [32] LEI H R, SHI M, XU H, *et al.* Combined treatment of radiotherapy and immunotherapy for urological malignancies: current evidence and clinical considerations[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1719-1731. DOI: 10.2147/cmar.s288337.
- [33] CARTLAND S P, GENNER S W, MARTÍNEZ G J, *et al.* TRAIL-expressing monocyte/macrophages are critical for reducing inflammation and atherosclerosis[J]. *iScience*, 2019, 12: 41-52. DOI: 10.1016/j.isci.2018.12.037.
- [34] MINSON K A, SMITH C C, DERYCKERE D, *et al.* The MERTK/FLT3 inhibitor MRX-2843 overcomes resistance-conferring FLT3 mutations in acute myeloid leukemia[J/OL]. *JCI Insight*, 2016, 1(3): e85630[2023-07-24]. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85630>. DOI: 10.1172/jci.insight.85630.
- [35] HOLLAND S J, PAN A, FRANCI C, *et al.* R428, a selective small molecule inhibitor of Axl kinase, blocks tumor spread and prolongs survival in models of metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1544-1554. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2997.
- [36] HAYAT S M G, BIANCONI V, PIRRO M, *et al.* CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 19-30. DOI: 10.1007/s13402-019-00469-5.
- [37] GU Y Y, ZHOU G N, TANG X, *et al.* The biological roles of CD24 in ovarian cancer: old story, but new tales[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1183285[2023-09-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1183285>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183285.
- [38] IRIBARREN K, BUQUE A, MONDRAGON L, *et al.* Anticancer effects of anti-CD47 immunotherapy *in vivo*[J/OL]. *OncImmunology*, 2019, 8(3): 1550619[2023-07-24]. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1550619>. DOI: 10.1080/2162402x.2018.1550619.
- [39] ABE T, TANAKA Y, PIAO J L, *et al.* Signal regulatory protein alpha blockade potentiates tumoricidal effects of macrophages on gastroenterological neoplastic cells in syngeneic immunocompetent mice[J]. *Annals Gastroent Surgery*, 2018, 2(6): 451-462. DOI: 10.1002/ags3.12205.
- [40] JIANG Z, SUN H, YU J, *et al.* Targeting CD47 for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 180[2023-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717705/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01197-w.

[收稿日期] 2023-07-24

[修回日期] 2023-09-26

[本文编辑] 党瑞山