

境中相互作用,最终促进 Th2 型极化环境,CD4⁺T 细胞表达升高,CD8⁺毒性 T 细胞表达降低,促进肿瘤的生长^[29]。Grugan 等^[30]强调了 TAMs 的可塑性,TAMs 在促进肿瘤进展的同时仍然保留破坏肿瘤细胞的功能而靶向单克隆抗体的治疗。有研究者在小鼠乳腺癌移植动物模型中使用抗 VEGF 抗体治疗后不仅抑制了肿瘤血管的生成,且 TAMs 的浸润也明显减少,肿瘤的生长和远处转移也明显受到抑制。Huang 等^[31]表明在乳腺癌中使用抗血管生成药物成为一种更有效的主动免疫治疗方法,为乳腺癌的治疗提供了一种潜在的抗癌疗法。

6 结语

综上所述,肿瘤细胞与肿瘤间质细胞及微环境中的多种细胞因子相互制衡的过程也是肿瘤的发生、发展与转移的过程。在肿瘤微环境免疫细胞群中占有较大比例的 TAMs 在肿瘤的进展过程中发挥着重要的作用。TAMs 通过促进乳腺癌淋巴管生成及浸润等增强乳腺癌的演变与转移,并参与机体免疫调节的多条信号通路进而促进乳腺癌的进展。随着对乳腺肿瘤微环境的深入研究,若进一步加深 TAMs 与乳腺癌相互作用的分子机制,明确乳腺肿瘤微环境中的免疫机制,方可能有望采取针对性的治疗。

参考文献:

- [1] Tarin D. Clinical and biological implications of the tumor microenvironment[J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(2): 95
- [2] Tang X Q, Mo C F, Wang Y S, et al. Anti-tumour strategies aiming to target tumour-associated macrophages[J]. *Immunology*, 2013, 138(2): 93
- [3] Lewis C E, Pollard J W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 605
- [4] Biswas S K, Sica A, Lewis C E. Plasticity of macrophage function during tumor progression: Regulation by distinct molecular mechanisms[J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2011
- [5] Xu H X, Zhu J, Smith S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7): 642
- [6] Liu Q, Zheng J, Yin D D, et al. Monocyte to macrophage differentiation-associated (MMD) positively regulates ERK and Akt activation and TNF- α and NO production in macrophages[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5): 5643
- [7] Gyorki D E, Asselin-Labat M L, van Rooijen N, et al. Resident macrophages influence stem cell activity in the mammary gland[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(4): R62
- [8] Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H A, et al. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of Cancer stem/initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(30): 12425
- [9] Yang J, Liao D, Chen C, et al. Tumor-Associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2): 248
- [10] Patsialou A, Wyckoff J, Wang Y R, et al. Invasion of human breast cancer cells in vivo requires both paracrine and autocrine loops involving the colony-stimulating factor-1 receptor [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9498
- [11] Lu X, Kang Y B. Chemokine (C-C motif) ligand 2 engages CCR2(+) stromal cells of monocytic origin to promote breast cancer metastasis to lung and bone[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 29087
- [12] Kristiansen M, Graversen J H, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor[J]. *Nature*, 2001, 409(6817): 198
- [13] Maniecki M B, Etzerodt A, Ulhoi B P, et al. Tumor-promoting macrophages induce the expression of the macrophage-specific receptor CD163 in malignant cells[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2320
- [14] Galmbacher K, Heisig M, Hotz C A, et al. Shigella mediated depletion of macrophages in a murine breast Cancer model is associated with tumor regression[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): A93
- [15] Qian B Z, Pollard J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39
- [16] Schoppmann S F, Fenzl A, Nagy K A, et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymphnode positive breast Cancer: impact on lymphangiogenesis and survival[J]. *Surgery*, 2006, 139(6): 839
- [17] Vicioso L, Gonzalez F J, Alvarez M, et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor are associated with tumor-associated macrophages in primary breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(1): 111
- [18] Levano K S, Jung E H, Kenny P A. Breast cancer subtypes express distinct receptor repertoires for tumor-associated macrophage derived cytokines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(1): 107
- [19] Prat A, Perou C M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2011, 5(1): 5
- [20] Trusolino L, Bertotti A, Comoglio P M. Met signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 834
- [21] Moorman A M, Vink R, Heijmans H J, et al. The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(4): 307
- [22] Campbell M J, Tonlaar N Y, Garwood E R, et al. Proliferating macrophages associated with high grade, hormone receptor negative breast cancer and poor clinical outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3): 703
- [23] Ch'ng E S, Jaafar H, Tuan Sharif S E. Breast tumor angiogenesis and tumor-associated macrophages: histopathologist's perspective [J]. *Patholog Res Int*, 2011, 2011: 572706
- [24] Ch'ng E S, Tuan Sharif SE, Jaafar H. In human invasive breast ductal carcinoma, tumor stromal macrophages and tumor nest macrophages have distinct relationships with clinicopathological parameters and tumor angiogenesis[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(3): 257

- [14] Blois S M, Klapp B F, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells[J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 88(2): 86
- [15] Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S, et al. Reproductive immunology 2003: reassessing the Th1/Th2 paradigm[J]. *Immunol Lett*, 2004, 92(3): 207
- [16] van Nieuwenhoven A L, Heineman M J, Faas M M. The immunology of successful pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(4): 347
- [17] Saito S, Nakashima A, Shima T, et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 601
- [18] Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, et al. Interleukin-10 is produced by human uterine natural killer cells but does not affect their production of interferon- γ [J]. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7(10): 971
- [19] Collison L W, Workman C J, Kuo T T, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566
- [20] Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, et al. Decidual and peripheral blood CD4⁺CD25⁺regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases[J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(5): 347
- [21] Nakashima A, Ito M, Shima T, et al. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 64(1): 4
- [22] Wang W J, Hao C F, Yi Y L, et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients[J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 84(2): 164
- [23] Lee S K, Kim J Y, Lee M, et al. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(4): 311
- [24] Zenclussen A C. Adaptive immune responses during pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 69(4, SI): 291
- [25] Lockshin M D. Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy[J]. *Clin Lab Med*, 2013, 33(2): 367
- [26] Hunt J S, Langat D L. HLA-G: a human pregnancy-related immunomodulator[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(4): 462
- [27] Guo Y, Lee C L, So K H, et al. Soluble human leukocyte antigen-g5 activates extracellular signal-regulated protein kinase signaling and stimulates trophoblast invasion[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76023
- [28] Van der Meer A, Lukassen H G, van C B, et al. Soluble HLA-G promotes Th1-type cytokine production by cytokine-activated uterine and peripheral natural killer cells[J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(2): 123
- [29] Kwak-Kim J, Han A R, Gilman-Sachs A, et al. Current trends of reproductive immunology practices in in vitro fertilization (IVF) – A First World survey using IVF-Worldwide. com[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 69(1): 12
- [30] Krigstein M, Sacks G. Prednisolone for repeated implantation failure associated with high natural killer cell levels[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(6): 518
- [31] Potdar N, Gelbaya T A, Konje J C, et al. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(6): 674

(2014-04-23 收稿)

.....

(上接第 501 页)

- [25] Medrek C, Ponten F, Jirstrom K A. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 12
- [26] Gottfried E, Kunz-Schughart L A, Weber A, et al. Expression of CD68 in non-myeloid cell types[J]. *Scand J Immunol*, 2008, 67(5): 453
- [27] Mahmoud S, Lee A, Paish E C, et al. Tumour-infiltrating macrophages and clinical outcome in breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(2): 159
- [28] Condeelis J, Pollard J W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis[J]. *Cell*, 2006, 124(2): 263
- [29] Sinha P, Clements V K, Bunt S K, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response[J]. *J Immunol*, 2007, 179(2): 977
- [30] Grugan K D, McCabe F L, Kinder M, et al. Tumor-associated macrophages promote invasion while retaining Fc-Dependent anti-tumor function[J]. *J Immunol*, 2012, 189(11): 5457
- [31] Huang Y H, Yuan J P, Righi E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43): 17561

(2014-06-26 收稿)

文章编号 1006-8147(2014)06-0499-03

综述

肿瘤相关巨噬细胞与乳腺癌关系的研究进展

朱玉芬 综述,李崖青,付丽 审校

(天津医科大学肿瘤医院乳腺病理研究室,天津市“肿瘤防治”重点实验室,乳腺癌防治教育部重点实验室,国家病理学重点学科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

关键词 乳腺肿瘤;肿瘤相关巨噬细胞;肿瘤微环境

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,具有很强的异质性和高度转移的恶性生物学行为。为了探究治疗乳腺癌的新方法,越来越多的研究者将焦点转移到肿瘤细胞和肿瘤间质细胞相互作用形成的微环境上。乳腺肿瘤微环境由多种细胞及新生的血管、淋巴管组成。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是乳腺癌组织中浸润的免疫细胞的主要组成部分(约占50%),在肿瘤发展中扮演了十分重要的角色^[1]。TAMs被作为判断乳腺癌预后标志物的免疫细胞,有望成为乳腺癌治疗的新靶标^[2]。本文将对TAMs与乳腺癌的研究进展作一综述。

1 TAMs的来源

巨噬细胞是体内广泛存在的具有强大吞噬能力的细胞。TAMs来源于骨髓中的造血祖细胞进入血液循环后变成单核细胞,进而在单核-巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、白介素10(interleukin 10, IL-10)的作用下分化而成^[3]。巨噬细胞具有很强的异质性和可塑性,其亚型包括经典活化(classical activated macrophage)的M1型和替代活化(alternative activated macrophage)的M2型。M1型巨噬细胞具有促炎性,能产生大量的促炎因子如白介素12(interleukin 12, IL-12)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α),具有很强的杀伤细菌和肿瘤细胞的能力。相反,M2型巨噬细胞具有免疫抑制能力,能释放大量的抗炎因子如IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),参与组织修复、基质重塑和血管生成^[4]。大部分TAMs表现为替代活化M2的性能,促进肿瘤的发展。越来越多的研究表明大量TAMs的浸润与乳腺癌患者的

不良预后呈明显正相关^[2]。

2 TAMs与信号通路

Notch是在进化上高度保守的一类跨膜受体,主要调控细胞分化、增殖、发育等过程。Notch信号通路在免疫系统研究主要集中在淋巴细胞发育、髓样细胞分化等方面。最近研究显示Notch-RBP-信号通路调节转录因子IRF-8促进炎症巨噬细胞的极化^[5]。巨噬细胞的活化由内、外源性环境共同调节。当LPS受到刺激后,单核细胞源性巨噬细胞(MDM)的表达上调,可能是接受Notch信号通路中RBP-J的调控。LPS刺激后,MDM过表达增加了TNF- α 和NO的产生,增强了EPK1/2和Akt的磷酸化^[6]。TAMs能够分泌多种生长因子促进肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的自我更新和分化能力^[7]。在体内,TAMs与CSCs相互作用的分子机制仍然不明确。Jinushi等^[8]阐明了TAMs及下游牛脂乳球表皮生长因子(MFG-E8)在CSCs的作用。MFG-E8激活Stat-3与Hedgehog信号通路,在IL-6共同参与下增强抗癌药物的耐药性。从小鼠和人类肿瘤细胞系及原发肿瘤中发现TAMs能够产生大量的MFG-E8,增加CSCs的致瘤性与抗药性^[8]。Yang等^[9]发现在小鼠乳腺癌细胞中TAMs通过上调Sox-2的表达促进Oct-4、Nanog、ABCG2、Sca-1在CSCs样细胞中高表达,同时对化疗的抵抗性增加,致瘤能力也明显增强。另外,在TAMs诱导Sox-2的表达上调后发现表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号转导/转录激活因子3(Stat3)/Sox-2旁分泌信号转导通路,确定了TAMs在乳腺癌干细胞中的作用,有望为乳腺癌的治疗建立了一种合理的靶向信号通路。

3 TAMs与乳腺癌的发展

TAMs与乳腺癌细胞之间相互依赖。Patsialou等^[10]在动物模型及人类乳腺癌细胞系中发现单核细胞通过乳腺癌细胞产生的集落刺激因子-1(colony

基金项目 国家自然科学基金重点项目资助(30930038)

作者简介 朱玉芬(1986-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤微环境与乳腺癌生长侵袭转移机制;通信作者:付丽, E-mail: fuliyb@hotmail.com。

stimulating factor 1, CSF-1)、CCL2(CC chemokine ligand 2)/MCP-1(monocyte chemotactic protein 1)、单核细胞趋化蛋白-1 而被招募到肿瘤微环境中。CSF-1 通过旁分泌招募 TAMs 到肿瘤部位,并且通过自分泌刺激更多 CSF-1 的产生。CSF-1 的刺激不仅增加了 TAMs 的招募,而且导致了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生成,有利于肿瘤的生长^[11]。多种生长因子、细胞因子、趋化因子在招募的过程中发挥着重要的作用,参与 TAMs 的激活和极化,促进肿瘤组织重塑和血管生成。CD163 是细胞的内吞受体结合珠蛋白-血红蛋白复合物,被认为是特异的单核/巨噬细胞系的表面标志物^[12]。CD163 在膀胱癌细胞系与巨噬细胞共培养时,以独特的方式诱导 IL-6、IL-10 的产生而得以表达^[13]。此外,在小鼠乳腺癌移植动物模型中发现将巨噬细胞耗尽,或者逆转其促肿瘤的特性(将 M2 型转为 M1 型)会明显抑制肿瘤的生长^[14]。Yang 等^[9]将分选的 4T07 乳腺癌细胞系接种于同源的 BALB/C 小鼠乳腺脂肪垫中,发现在用氯膦酸二钠脂质体处理过的小鼠中肿瘤的致瘤性和转移能力明显降低,且与原发肿瘤中 Hoechst 33342 分选出来的 SP 细胞明显减少有明显的相关性。这表明 TAMs 不仅能够促进乳腺癌的发展,而且在维持 CSCs 的特性中也发挥着重要的作用。

TAMs 通过产生各种生长因子,蛋白酶及细胞因子来促进新生血管的生成、结缔组织的降解、细胞碎片的清除及肿瘤细胞的增殖^[15]。促血管生成因子包括 EGF、VEGF、TGF- β 及碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, bFGF)。TAMs 分泌生成的 VEGF,通过与血管内皮上的相应受体相结合而促进内皮细胞的增殖和迁移,诱导血管生成,维持肿瘤的生长。Schoppmann 等^[16]发现在乳腺浸润性导管癌中 TAMs 产生的 VEGF 能促进淋巴管生成、浸润及淋巴结的转移。Vicioso 等^[17]研究发现 p53⁺的乳腺癌中 VEGF 的表达率高于 p53⁻,且 p53 的过表达与浸润的 TAMs 具有明显的相关性。TAMs 产生的 VEGF、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)和免疫调节因子(如 IL-10),通过改变微环境而有助于大多数实体瘤的进展。Levano 等^[18]发现 TAMs 产生的各种细胞因子在乳腺癌不同的亚型中具有特殊的作用,对靶向肿瘤微环境中巨噬细胞成分并开发亚型特异性疗法具有重要的意义。

4 TAMs 与乳腺癌的临床预后

乳腺癌是一种高度异质性疾病,基因表达谱分析显示乳腺癌具有不同的分子分型,其病因、预后

及对治疗的反应具有明显的差异^[19]。Levano 等^[18]发现与 Luminal 型乳腺癌相比,在 Basal-Like 型中广泛表达巨噬细胞产生的各种细胞因子,与乳腺癌的高侵袭和高转移具有明显的相关性。在多数 Basal-Like 型小鼠乳腺癌中高表达巨噬细胞分泌的 EGFR,且在细胞系中高表达肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor, HGF),通过 Ras/MAPK 及 P13K/Akt 信号通路与 CD44 间剪接变异体的参与,促进肿瘤的生长和转移^[20]。Moorman 等^[21]研究显示 TAMs 的表达与三阴性或 Basal-Like 型乳腺癌的不良预后具有明显的相关性。Campbell 等^[22]研究表明 PCNA⁺巨噬细胞的表达与肿瘤的高组织学分级,激素受体的阴性表达及 Basal-Like 型呈正相关。TAMs 在肿瘤血管生成和乳腺癌的发展中发挥着至关重要的作用,但是在组织学中定位表达的研究较少。Ch'ng 等^[23]发现无论是在乳腺肿瘤间质中还是癌巢中大量 TAMs 的浸润与其不良预后呈正相关。随后,Ch'ng 等^[24]多因素分析显示间质中 TAMs 浸润的密度与肿瘤细胞的核分级呈正相关,癌巢中 TAMs 与微血管密度呈明显正相关。总之,TAMs 在不同的肿瘤微环境中具有不同的作用。在肿瘤发展的早期阶段,招募到肿瘤部位的单核细胞接受促炎症信号,有助于单核细胞分化成 M1 型巨噬细胞;在后期恶性转化阶段,肿瘤本身的信号及基质细胞的参与趋向于 M2 型的表型转化,支持肿瘤的进一步发展。Medrek 等^[25]研究表明 CD163 是一种高度特异性的巨噬细胞标记物,主要表达于 M2 型巨噬细胞,并且在乳腺癌间质中 CD163⁺TAMs 的表达与肿瘤的高组织学分级,肿瘤大小,Ki-67 的阳性表达及激素受体的阴性表达呈正相关。而 CD68 被作为巨噬细胞的标记物广泛使用,在乳腺癌中用来鉴定 TAMs^[26]。Mahmoud 等^[27]单因素分析 1 322 位乳腺癌患者的病例得出 CD68⁺巨噬细胞的高表达与肿瘤的高组织学分级相关,且具有较短的无病生存期。CD68 在肿瘤间质中的表达是检测乳腺癌特异性生存率的独立预后因素^[25]。

5 TAMs 与乳腺癌的免疫治疗

慢性炎症参与各种癌症的发生发展。慢性炎症中白细胞的招募触发了微环境的改变,包括活性氧和氮氧化合物的产生,细胞因子和生长因子的富集,可能促进癌前病变及恶性肿瘤细胞的增殖^[28]。尽管 TAMs 在浸润的白细胞中所占比例比较大,但是它和其他炎细胞相互作用共同构成复杂的免疫体系。TAMs 与髓系衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)及 T 淋巴细胞在肿瘤微环