

肿瘤相关巨噬细胞靶向治疗宫颈癌研究进展

陆杭斌, 魏炜炜, 陈继明, 施如霞

(南京医科大学附属常州市第二人民医院 妇科, 江苏 常州, 213000)

摘要: 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 是肿瘤微环境 (TME) 中重要的免疫细胞, 可分泌多种细胞因子参与和调控宫颈癌 (CC) 的生物学行为。详细了解 TAM 影响 CC 的生长和转移机制, 是研发靶向治疗药物的关键。本文就近年来对 TAM 在 CC 中的治疗进展进行综述, 重点探讨 TAM 靶向治疗 CC 的潜在治疗靶点、疫苗及药物, 为 CC 新型靶向药物的研发提供理论依据, 以期改善患者生存质量和延长其生存时间。

关键词: 宫颈癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫治疗; 表型转化; 疫苗

中图分类号: R 392.3; R 737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)07-123-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20201759

Research progress of targeted therapy for cervical cancer by tumor-associated macrophages

LU Hangcheng, WEI Weiwei, CHEN Jiming, SHI Ruxia

(Department of Gynecology, The Second People's Hospital of Changzhou City
Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213000)

Abstract: Tumor associated macrophages (TAM) are important immune cells in the tumor microenvironment (TME), which can secrete a variety of cytokines to participate in and regulate the biological behavior of cervical cancer (CC). A detailed understanding of the mechanism of TAM affecting the growth and metastasis of CC is the key to the development of targeted therapies. In this paper, the progress of TAM treatment in CC was reviewed in recent years, and the potential therapeutic targets, vaccines and drugs for TAM targeted treatment of CC were mainly discussed, which may provide theoretical basis for the research and development of novel targeted drugs for CC, in order to improve the quality of life and prolong the survival time of patients.

Key words: cervical cancer; tumor-associated macrophages; immunotherapy; phenotypic transformation; vaccine

宫颈癌是全球最常见的妇科恶性肿瘤之一, 每年有近 57 万新发宫颈癌病例和 31.1 万例死亡病例^[1]。近年来, 宫颈癌疫苗被大量投入临床使用, 人类乳头状瘤病毒 (HPV) 检测, 细胞学检测和阴道镜检查等也广泛使用。宫颈持续感染 HPV (主要为高危型的 HPV16 和 HPV18) 已被确定为宫颈癌发病的首要原因。TME 由肿瘤细胞、骨髓源性细胞和宿主间质细胞等组成, 这些细胞之间的串联对话促进了免疫抑制环境的形成, 协同肿瘤免疫逃避, 直接或间接促进肿瘤生长和转移^[2]。作者就巨噬细胞的来源和多样性, 巨噬细胞的极化, 巨噬细胞在宫颈癌中的表型变化, 肿瘤相关巨噬细胞与宫颈癌预后的情况, 以及在宫颈癌研究中靶向肿瘤

相关巨噬细胞的治疗进展进行综述。

1 巨噬细胞的来源和多样性

巨噬细胞可分为组织驻留巨噬细胞和单核细胞来源的浸润巨噬细胞。组织驻留巨噬细胞是来自卵黄囊或胎儿肝的前体细胞, 在调节其驻扎组织的代谢、免疫炎症反应和组织稳态等方面有着不可替代的作用。当机体存在肿瘤、炎症或者感染等应激源时, 组织驻留巨噬细胞减少, 组织可以通过分泌多种促炎介质, 招募循环中骨髓或脾脏来源的单核细胞, 并诱导其分化为浸润巨噬细胞。由于受到生长因子、代谢需求、局部氧张力、组织细胞、组织基质以及微环境中其他因素的影响, 浸

润巨噬细胞可以分化为不同表型,获得不同特性并产生不同生理或者病理功能^[3]。

巨噬细胞在组织中是多种多样的,通常表现出与其各自组织位置相关的特殊性质和功能。心血管系统中,单核巨噬细胞参与血管壁的构建和维持心律等功能。在肝脏中,常驻库普弗氏细胞与肝细胞进行双向作用,是脂肪的重要组成部分。肺中的肺泡巨噬细胞、脾脏中的红髓巨噬细胞和大脑中的小胶质细胞各自在不同的器官中发挥不同作用。

2 巨噬细胞的极化

肿瘤、炎症或感染组织可以通过分泌多种促炎介质来招募循环中的单核细胞,并使其获得浸润巨噬细胞的特性。炎症巨噬细胞主要表现为 2 种性质,“促炎”与“促分解”,“经典激活”与“交替激活”,或称为“M1 型”与“M2 型”。干扰素- γ (IFN- γ) 和脂多糖 (LPS) 可通过 Toll 样受体和粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 激活 M1 型巨噬细胞。M1 巨噬细胞主要受到 STAT1 或 NF- κ B 信号激活后,高表达主要组织相容性复合体 II 类和共刺激分子,如 CD86/CD80、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-12 (IL-12)、白介素-13 (IL-13)、白介素 23 (IL-23)、趋化因子-9 (CXCL-9)、趋化因子-10 (CXCL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和活性氮物种,以此来吞噬并促进癌细胞死亡。与之相反, Th2 细胞因子如白介素-4 (IL-4)、白介素-10 (IL-10)、IL-13、白介素-21 (IL-21)、白介素-33 (IL-33)、转化生长因子- β (TGF- β)、GM-CSF、免疫复合物、血管内皮生长因子 (VEGF) 等可诱导 M2 型巨噬细胞。M2 型巨噬细胞主要受 STAT3 和 STAT6 信号激活,释放多种生长因子,如 VEGF、表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等为癌细胞提供营养优势的因子^[4-6]。肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 是肿瘤组织微环境中重要的炎症反应细胞,具有较高的可塑性,与 M2 型巨噬细胞功能相似,可以促进宫颈癌 (CC) 增殖、侵袭、转移、组织重构、纤维化和血管生成。

3 巨噬细胞在宫颈癌发展过程中的表型变化

研究^[7]发现巨噬细胞与宫颈上皮内瘤变 (CIN) 发生发展密切相关,巨噬细胞在瘤内的百分比随着肿瘤进展呈线性增加。HPV 可通过多种机制下调先天和细胞介导的免疫反应,并允许宿主免疫逃避和持续感染。在伴有 HPV 感染的低级别上

皮内瘤变阶段 (CIN I-II),促炎细胞因子和浸润的炎症细胞数量明显减少,这是促进低级别癌前病变进一步恶性转化的重要因素。尽管在随后的高级别上皮内瘤变 (CIN III) 到侵袭性宫颈癌中,免疫细胞浸润数量增加,但仍会受到免疫抑制,并且局部浸润免疫细胞的表型和功能受到其调节。

在宫颈癌的不同阶段,其浸润巨噬细胞的表型是动态变化的^[8],它通过多种方式影响肿瘤组织的增殖、侵袭和转移能力。在宫颈癌的微环境中可以发现单核细胞向树突状细胞的分化受到了一定的阻碍,同时由 CC 细胞系分泌的前列腺素 E2 和白介素-10 (IL-6) 可以诱导单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化^[9]。研究^[10]表明,宫颈癌细胞可以诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化。这与 CC 微环境中存在大量 M2 型巨噬细胞这一研究相符。来自 CC 细胞系的上清液可诱导巨噬细胞分泌更多的 IL-6、白介素-10 (IL-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白介素-8 (IL-8)、GM-CSF、血小板源性生长因子 (PDGF-AA)、血小板源性生长因子 (PDGF-BB) 和 VEGF。IL-6 和 VEGF 可促进血管生成,进而促使肿瘤生长。IL-10、MCP-1 以及其他细胞因子共同参与了肿瘤免疫抑制微环境的形成。GM-CSF 和 IL-6 存在一定的协同作用可促进 M2 型巨噬细胞的分化。SNCHEZ-REYES K 等^[11]研究发现 CC 细胞显著下调了可活化 M1 型巨噬细胞的 STAT1 磷酸化和 NF- κ B-p65,并且上调 STAT6 的磷酸化来活化 M2 型巨噬细胞,这对巨噬细胞的抗肿瘤免疫起到很大的负面作用。

CC 细胞可通过多个途径来诱导 M2 型巨噬细胞的分化,同时 M2 型巨噬细胞对 CC 的发展具有正反馈作用。宫颈癌微环境中巨噬细胞的转化属于免疫表型的转化,更加深入的研究巨噬细胞在 CC 中极化的影响因素对其靶向治疗有重大意义。

4 TAM 对 CC 预后的影响

研究^[12-13]表明 TAM 浸润程度增加与患者不良的预后相关。高危 HPV 感染是宫颈癌的主要病因,然而对 HPV 抗原的免疫反应消除了大多数妇女的感染和前体病变,只有一小部分受感染的妇女表现出持续性感染,进而导致恶性病变。IL-10 可抑制其他细胞因子的产生,如 IL-2、IFN- γ 、IL-12、TNF- α , 它也与主要组织相容性复合体 I (MHC-I) 的下调有关,并可导致 Th1 反应减少。CC 中的 TAM 可通过分泌 IL-10,诱导 HPV 特异性调节性 T 细胞增殖,抑制效应 T 细胞的抗肿瘤

活性,导致不良预后。在癌的发生、发展中,癌细胞通过血管吸收养分增殖,TAM与其密切相关^[7]。研究^[14]表明,TAM可促进肿瘤血管生成和转移,提示TAM可能通过分泌因子促进大量新生血管生长,并与之产生协同作用共同促进CC恶性发展。

TAM与CC的复发和转移存在紧密联系,CD163和CD68是2个常见的TAM标记物。一项对101例IB期和IIA期CC患者的研究^[15]显示,CD163阳性巨噬细胞计数的增加与无复发生存率的降低显著相关。CD68阳性巨噬细胞与宫颈癌I期鳞状细胞癌的复发无显著关联。CD68阳性巨噬细胞在宫颈癌瘤内密度与其FIGO分期、淋巴结转移无关,但CD163阳性巨噬细胞在瘤内密度与其FIGO分期、淋巴结转移相关。这表明了CD163是一种有前途的TAM标记物,在预测宫颈癌的恶性转化和转移潜力方面优于CD68。对84例行CC根治性手术和术后放化疗的局部晚期宫颈癌患者的研究^[16]发现,TAM向M2表型的极化与局部晚期宫颈癌患者对放化疗的敏感性降低相关,且M1/M2比值升高与不良生存结果独立相关。

TAM表现出M2型巨噬细胞特性,通过促进新血管形成和降低放化疗敏感性等多种方式导致CC恶性进展。靶向调控巨噬细胞极化,阻止其向M2型极化可有效抑制肿瘤进展^[17-18],改善CC预后。

5 靶向TAM的治疗

5.1 TAM的表型重塑

研究^[4, 6, 14, 16]表明,M1型巨噬细胞在CC中有抗肿瘤效应和促炎作用,而M2型巨噬细胞与CC的不良预后相关,且M2型巨噬细胞的数量在CC中明显高于非肿瘤宫颈样本。巨噬细胞具有高度可塑性,多数人认为诱导巨噬细胞从M2型向M1型转化,增加单核细胞向M1巨噬细胞分化及减少其向M2型巨噬细胞分化,这种通过重塑巨噬细胞表型来治疗宫颈癌的方法是有效的。

5.1.1 疫苗:迄今为止,有3种已获许可的预防性HPV疫苗,分别为二价疫苗,四价疫苗和九价疫苗,可用于预防常见的HPV感染^[19]。然而,目前预防性HPV疫苗不能消除现有的HPV感染或干扰癌前病变进展为恶性^[20]。CHE Y X等^[21]将含有HPV16 E7(43-77)肽和佐剂未甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟苷寡核苷酸的疫苗治疗宫颈癌小鼠,发现M2型巨噬细胞表达的IL-10和TGF- β 等细胞因子下调,M1型巨噬细胞表达的CXCL-9

和CXCL-10等趋化因子上调。此外,与对照组相比,疫苗组小鼠瘤内M2型肿瘤相关巨噬细胞百分比明显降低,肿瘤的微血管密度和细胞增殖指标Ki67均明显降低,宫颈癌细胞增殖明显受到抑制。这些结果证明该疫苗可能通过诱导巨噬细胞从M2型向M1型转化,进而抑制宫颈癌的发展。

5.1.2 多核肌苷-多核胞苷酸:在癌症疫苗的使用中,佐剂的重要性毋庸置疑,佐剂能够促使对肿瘤相关抗原的增强并且延长免疫反应的持续时间。多核肌苷-多核胞苷酸[Poly(I;C)]为一种模拟病毒dsRNA聚合物的合成化合物,是研究最广泛的抗肿瘤疫苗佐剂之一,可增强宿主的抗肿瘤免疫应答。作为Toll样受体3(TLR3)的配体,Poly(I;C)可以加强包括巨噬细胞和树突状细胞在内的先天免疫细胞抗原的传递,进而促进抗肿瘤适应性免疫。Poly(I;C)还可过NF- κ B的磷酸化信号通路促进宫颈癌细胞对THP-1来源巨噬细胞的募集,活化由THP-1衍生的M1型巨噬细胞,刺激其分泌IL-1和IL-6,同时抑制了M2型细胞,抑制其分泌IL-10和趋化因子22(CCL22),重构宫颈癌的促炎和抗TME,抑制肿瘤生长^[22]。

5.1.3 乳酸:大多数情况下乳酸被认定为一个具有免疫抑制能力的分子,可以在一定程度上抑制巨噬细胞、T细胞及树突细胞的正常免疫功能。研究^[23]发现,宫颈病变分级与患者血浆中乳酸浓度呈正相关,抑制CC细胞分泌乳酸可抑制M2型巨噬细胞活化,并提高T淋巴细胞的活性,进而抑制宫颈癌发展。全反式维甲酸可以活化原癌基因Fra-1,抑制宫颈癌细胞消耗葡萄糖和产生乳酸及腺苷三磷酸(ATP),进而在体外抑制宫颈癌细胞增殖^[24]。

5.1.4 混合系列蛋白激酶样结构域(MLKL):坏死作用主要是通过产生促炎细胞因子和抗肿瘤免疫反应参与了肿瘤坏死的调控,因此坏死作用信号转导通路的某些关键分子可视为治疗靶点^[25]。MLKL被鉴定为坏死的关键效应分子,它可以被RIPK3磷酸化,转化为低聚体结构,然后被转运到质膜上,破坏膜完整性,是坏死的生化特征之一^[26]。CC细胞可能通过减少巨噬细胞的坏死下调M1型巨噬细胞的极化,并且这种负调控在HPV阳性病例中加重^[27]。血浆MLKL和HPV DNA的检测在常规临床实验室中均易完成,MLKL和HPV的联合检测在临床上用于CC检测和观察病情进展都具有潜力,阻断MLKL的表达也可能是调控巨噬细胞极化,治疗CC的一种潜在方法。

5.1.5 吡哌美辛: 吡哌美辛是一种前列腺素抑制剂。菌苗 OK-432 与吡哌美辛的联合使用可以增强免疫反应, 从而产生更强的抗肿瘤作用^[28]。此外, 使用吡哌美辛和/或抗白介素-6 受体 (IL-6R) 的临床单克隆抗体 tocilizumab 治疗宫颈癌, 可减少 M2 型巨噬细胞^[29]。

5.2 抑制 TAM 的生存能力

TAM 与宫颈癌细胞的增殖、侵袭、转移等生物学行为中均紧密相关, 耗竭 TAM 是宫颈癌治疗的另一研究热点。转移由肿瘤细胞传播和获得侵袭能力的过程开始, 这一步骤被称为上皮-间充质转化 (EMT)。TME 中的 TAM、细胞外基质、缺氧以及肿瘤细胞与间充质细胞之间的相互作用都是促进 EMT 的重要因素^[30-32]。研究^[33]发现, 低剂量纳曲酮 (LDN) 在体外通过减少 TAM 数量, M2 型巨噬细胞抑制 CC 细胞的增殖、侵袭和迁移, 促进细胞凋亡, 且可以抑制 CC 细胞 EMT。因此, LDN 可以作为靶向削弱 TAM 生存能力, 治疗宫颈癌侵袭转移的辅助药物。研究^[34]显示, 由 HPV16 E6 和 E7 蛋白感染的 TC-1 小鼠肿瘤模型, 在使用氯膦酸盐治疗时可以显著诱导小鼠体内 TAM 死亡, 抑制肿瘤生长, 同时氯膦酸盐对 TC-1 细胞无毒性作用。丝裂霉素 C (MMC) 联合蛋白酶体抑制剂 MG132 在体内和体外治疗宫颈癌时, 可以通过诱导 TAM 表达凋亡相关因子配体 (FasL), 增强宫颈癌细胞的旁观者效应 (接触过药物的细胞对未接触的细胞造成永久性的细胞损伤), 抑制肿瘤生长。

5.3 抑制 TAM 募集

缺氧是一种关键的 TME 应激源, CC 微环境中的持续缺氧状态可引起神经纤毛蛋白 (Nrp-1) 的高表达, 并以此募集循环中的巨噬细胞至肿瘤局部, 诱导 M2 型巨噬细胞的极化^[35]。降低 Nrp-1 的表达可能会减少巨噬细胞的募集和 M2 巨噬细胞的极化。Nrp-1 可能是宫颈癌免疫治疗中的一个新的潜在靶点。研究^[36]表明, 缺氧诱导的 E 盒结合锌指蛋白 1 (ZEB1) 通过 CCL8-CCR2 轴, 激活 NF- κ B 信号通路, 诱导巨噬细胞迁移至宫颈癌局部组织, 促进宫颈癌的远处转移, 导致不良预后。CCL8 抑制剂可在低氧状态下, 抑制宫颈癌细胞对巨噬细胞的募集作用, 进而阻碍宫颈癌的发展。集落刺激因子 1 (CSF1) 及其同源受体 CSF1R 信号轴被认为在募集单核-巨噬细胞至肿瘤中有重要作用, 高选择性 CSF1R 抑制剂 BLZ945 治疗人类宫颈癌的小鼠模型 (K14-HPV16 雌性转基因小鼠) 时, 招募至肿瘤部位的 TAM 显

著减少, 显著抑制肿瘤生长^[37]。

5.4 增强 TAM 的抗肿瘤活性

5.4.1 PD-L1/PD-1: 程序化死亡配体 1 (PD-L1, 又称 CD274 或 B7-H1) 是程序化细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 的主要配体。一般情况下, PD-L1 的表达维持免疫反应的稳态。在正常的免疫系统中, PD-1/PD-L1 通路的激活可以限制自身免疫, 抑制感染炎症反应下 T 淋巴细胞的活性。在 TME 中, 驯化 TAM 可高表达 PD-L1、B7-H4 等负性共刺激分子, 抑制 T 细胞应答, 诱导细胞毒性 T 细胞凋亡, 在肿瘤免疫逃避中发挥重要作用。研究^[38]发现, 宫颈鳞状细胞癌中 PD-L1 表达增加与 CD163 阳性巨噬细胞密度增加呈显著相关。宫颈鳞状细胞癌患者这 2 项指标的升高与无瘤生存时间的缩短具有显著相关性。靶向阻断 PD-L1/PD-1 通路可增强 T 细胞活性, 降低 M2 型巨噬细胞表达。PD-1 在 TAM 上的表达与 TAM 的吞噬能力呈负相关性, 降低 PD-1 的表达, 可增强 TAM 的吞噬功能, 对于抑制 CC 发展有重要意义。

5.4.2 单核细胞趋化蛋白-3 (MCP-3): MCP-3 是最初从骨肉瘤细胞中纯化的一种趋化因子。在缺乏活化 T 细胞的条件下, 用可编码 MCP-3 的细小病毒感染裸鼠 (已完成 HeLa 细胞植入并形成肿瘤), 发现受体小鼠肿瘤被活化的巨噬细胞大量浸润, 肿瘤生长显著受到抑制, 结果表明 MCP-3 可能激活了巨噬细胞的吞噬能力。

5.4.3 聚甲基丙烯酸甲酯 4 (PMMA): PMMA 是一种经美国食品和药物管理局批准用于某些人类临床应用的聚合物。PMMA 4 颗粒 (粒径 460 \pm 160 nm, 表面电荷 +11.5 \pm 1.8 mV) 在体外刺激巨噬细胞产生 TNF- α 的水平最高, 在体内抗肿瘤效果最好。

5.4.4 氟喹诺酮衍生物: 新合成的氟喹诺酮衍生物 6-氟-8-硝基-4-氧-1, 4-二氢喹啉-3-羧酸盐 (6FN) 可诱导巨噬细胞释放具有抗肿瘤和/或抗感染活性的细胞因子 TH1、TH2 和 TH17, 这对宫颈癌细胞系 HeLa 细胞的生长有显著抑制作用^[39]。

5.5 抑制 TAM 促血管生成能力

血管生成在肿瘤细胞生长和转移中有着极为重要的作用。研究^[40]显示, 唑来膦酸 (ZA) 治疗人类宫颈癌的小鼠模型 (K14-HPV16 雌性转基因小鼠) 时, 可以抑制 TAM 上基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达, 降低血管生成内皮细胞上 VEGF 与其受体的关联, 从而有效抑制血管生成, 干扰宫颈癌细胞的生长和转移。

6 结语与展望

与根治性手术、放射治疗、化学治疗等传统治

疗方法相比,免疫治疗是新一代的治疗方法。通过唤醒机体的免疫系统,改善免疫抑制微环境,能够有效增强机体的杀伤肿瘤能力。巨噬细胞是宫颈癌微环境中最丰富的免疫细胞,广泛参与了宫颈癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等生物学行为。研究显示微环境中的一些因子诱导巨噬细胞分化为M2型,促进宫颈癌发展。部分疫苗和靶向药物在宫颈癌小鼠模型上通过减少M2型巨噬细胞,有效抑制了肿瘤的进展,提示靶向促进M2型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞是一种潜在可行的策略。与此同时,减少TAM生存能力和募集,增强TAM抗肿瘤活性,抑制TAM促血管生成能力也是宫颈癌潜在的免疫学治疗方法。深入阐明巨噬细胞表型在宫颈癌微环境中受调控的确切机制,以及不同表型巨噬细胞对宫颈癌相关生物学行为的影响,为宫颈癌治疗性疫苗、靶向免疫治疗药物的研发及制订合理的治疗方案提供了理论依据。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] LIU Y, CAO X T. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [3] KRATOFIL R M, KUBES P, DENISET J F. Monocyte conversion during inflammation and injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 35-42.
- [4] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, *et al.* Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1670-1690.
- [5] PEDRAZA-BRINDIS E J, SÁNCHEZ-REYES K, HERNÁNDEZ-FLORES G, *et al.* Culture supernatants of cervical cancer cells induce an M2 phenotype profile in THP-1 macrophages[J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 42-52.
- [6] ZHANG M Y, HE Y F, SUN X J, *et al.* A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 19-19.
- [7] JIANG S T, YANG Y H, FANG M, *et al.* Co-evolution of tumor-associated macrophages and tumor neo-vessels during cervical cancer invasion[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2625-2631.
- [8] DING H, CAI J, MAO M, *et al.* Tumor-associated macrophages induce lymphangiogenesis in cervical cancer via interaction with tumor cells[J]. *APMIS*, 2014, 122(11): 1059-1069.
- [9] HEUSINKVELD M, DE VOS VAN STEENWIJK P J, GOEDEMANS R, *et al.* M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells[J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1157-1165.
- [10] SÁNCHEZ-REYES K, BRAVO-CUELLAR A, HERNÁNDEZ-FLORES G, *et al.* Cervical cancer cell supernatants induce a phenotypic switch from U937-derived macrophage-activated M1 state into M2-like suppressor phenotype with change in Toll-like receptor profile[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 683068.
- [11] SÁNCHEZ-REYES K, PEDRAZA-BRINDIS E J, HERNÁNDEZ-FLORES G, *et al.* The supernatant of cervical carcinoma cells lines induces a decrease in phosphorylation of STAT-1 and NF- κ B transcription factors associated with changes in profiles of cytokines and growth factors in macrophages derived from U937 cells[J]. *Innate Immun*, 2019, 25(6): 344-355.
- [12] HEEREN A M, PUNT S, BLEEKER M C, *et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(7): 753-763.
- [13] RÄIHÄM R, PUOLAKKAINEN P A. Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer; a review[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2018, 4(3): 156-163.
- [14] GUZMÁN-MEDRANO R, ARREOLA-ROSALES R L, SHIBAYAMA M, *et al.* Tumor-associated macrophages and angiogenesis: a statistical correlation that could reflect a critical relationship in ameloblastoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(11): 672-676.
- [15] CARUS A, LADEKARL M, HAGER H, *et al.* Tumour-associated CD66b+ neutrophil count is an independent prognostic factor for recurrence in localised cervical cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 2116-2122.
- [16] PETRILLO M, ZANNONI G F, MARTINELLI E, *et al.* Polarisation of tumor-associated macrophages toward M2 phenotype correlates with poor response to chemoradiation and reduced survival in patients with locally advanced cervical cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136654.
- [17] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61.
- [18] Ruffell B, Coussens L M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 462-472.
- [19] KIM H J, KIM H J. Current status and future prospects for human papillomavirus vaccines[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(9): 1050-1063.
- [20] HOPPE-SEYLER K, BOSSLER F, BRAUN J A, *et al.* The HPV E6/E7 oncogenes; key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(2): 158-168.
- [21] CHE Y X, YANG Y, SUO J G, *et al.* Induction of systemic immune responses and reversion of immunosuppression in the tumor microenvironment by a therapeutic vaccine for cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2651-2664.
- [22] HAFNER A M, CORTH SY B, MERKLE H P. Particulate formulations for the delivery of poly(I: C) as vaccine adjuvant[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(10): 1386-1399.
- [23] STONE S C, ROSSETTI R A M, ALVAREZ K L F, *et al.* Lactate secreted by cervical cancer cells modulates macrophage phenotype[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5): 1041-1054.
- [24] DOU Y Y, HUANG D Q, ZENG X Y, *et al.* All-trans retinoic acid enhances the effect of Fra-1 to inhibit cell proliferation and metabolism in cervical cancer[J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(6): 1051-1060. (下转第132面)

- [32] FENAUX P, KILADJIAN J J, PLATZBECKER U. Luspatercept for the treatment of Anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2019, 133(8): 790-794.
- [33] PLATZBECKER U, GERMING U, GÖTZE K S, *et al.* Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1338-1347.
- [34] JONATHAN C. Emerging Therapies for the Myelodysplastic Syndromes[J]. *Clinical Hematology International*, 2020, 2(1): 13-17.
- [35] YE D, MA S, XIONG Y, *et al.* R-2-hydroxyglutarate as the key effector of IDH mutations promoting oncogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 274-276.
- [36] HAFERLACH T, NAGATA Y, GROSSMANN V, *et al.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 241-247.
- [37] RINALDI M, CAFFO M, MINUTOLI L, *et al.* ROS and brain gliomas: an overview of potential and innovative therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): E984-E993.
- [38] BODDU P, BORTHAKUR G. Therapeutic targeting of isocitrate dehydrogenase mutant AML[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(5): 525-530.
- [39] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [40] DINARDO C D, STEIN E M, DE BOTTON S, *et al.* Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
- [41] DINARDO C D, WATTS J M, STEIN E M, *et al.* Ivosidenib (AG-120) induced durable remissions and transfusion independence in patients with IDH1-mutant relapsed or refractory myelodysplastic syndrome: results from a phase 1 dose escalation and expansion study[J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 1812-1819.
- [42] STEIN E M, FATHI A T, DINARDO C D, *et al.* Enasidenib (AG-221), a potent oral inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) enzyme, induces hematologic responses in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 343-353.
- [43] RICHARD-CARPENTIER G, DEZERN A E, TAKAHASHI K, *et al.* Preliminary results from the phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 678-684.

(本文编辑: 梁琬)

(上接第 127 面)

- [25] RADOGNA F, DICATO M, DIEDERICH M. Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(1): 1-11.
- [26] MENG M B, WANG H H, GUI Y L, *et al.* Necroptosis in tumorigenesis, activation of anti-tumor immunity, and cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57391-57413.
- [27] LI L, YU S, ZANG C Y. Low necroptosis process predicts poor treatment outcome of human papillomavirus positive cervical cancers by decreasing tumor-associated macrophages M1 polarization[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(3): 259-267.
- [28] OHSHIKA Y, UMESAKI N, SUGAWA T. Immunomodulating capacity of the monocyte-macrophage system in patients with uterine cervical cancer[J]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1988, 40: 601-608.
- [29] DIJKGRAAF E M, HEUSINKVELD M, TUMMERS B, *et al.* Chemotherapy alters monocyte differentiation to favor generation of cancer-supporting M2 macrophages in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2480-2492.
- [30] SU Q, FAN M Y, WANG J J, *et al.* Sanguinarine inhibits epithelial-mesenchymal transition via targeting HIF-1 α /TGF- β feed-forward loop in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 939.
- [31] PEIXOTO P, ETCHEVERRY A, AUBRY M, *et al.* EMT is associated with an epigenetic signature of ECM remodeling genes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 205.
- [32] SU S C, LIU Q, CHEN J Q, *et al.* A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 605-620.
- [33] LIU N, MA M X, QU N, *et al.* Low-dose naltrexone inhibits the epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells in vitro and effects indirectly on tumor-associated macrophages in vivo[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106718.
- [34] SINGH S V, AJAY A K, MOHAMMAD N, *et al.* Proteasomal inhibition sensitizes cervical cancer cells to mitomycin C-induced bystander effect: the role of tumor microenvironment [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1934.
- [35] CHEN X J, WU S, YAN R M, *et al.* The role of the hypoxia-Nrp-1 axis in the activation of M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of cervical cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3): 388-397.
- [36] CHEN X J, DENG Y R, WANG Z C, *et al.* Hypoxia-induced ZEB1 promotes cervical cancer progression via CCL8-dependent tumour-associated macrophage recruitment [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 508.
- [37] STRACHAN D C, RUFFELL B, OEI Y, *et al.* CSF1R inhibition delays cervical and mammary tumor growth in murine models by attenuating the turnover of tumor-associated macrophages and enhancing infiltration by CD8+ T cells[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(12): e26968.
- [38] GUO F, FENG Y C, ZHAO G, *et al.* Tumor-associated CD163+ M2 macrophage infiltration is highly associated with PD-L1 expression in cervical cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5831-5843.
- [39] JANTOVÁS, PAULOVI? OVÁE, PAULOVI? OVÁL, *et al.* Immunobiological efficacy and immunotoxicity of novel synthetically prepared fluoroquinolone ethyl 6-fluoro-8-nitro-4-oxo-1, 4-dihydroquinoline-3-carboxylate [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(1): 81-93.
- [40] GIRAUDO E, INOUE M, HANAHAHAN D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(5): 623-633.

(本文编辑: 周娟)