卓越医见：肿瘤和免疫治疗 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003843

肿瘤相关巨噬细胞和T细胞亚群相互作用的研究进展

张铭博，宋羽霄，章必成
（武汉大学人民医院肿瘤中心，武汉 430000）

【摘 要】肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中占据主要地位，在传统上被分为M1和M2型，但近年来研究发现其内部异质性大，不能简单归类。T细胞在肿瘤免疫中扮演关键角色，其种群数量和功能状态直接影响治疗效果，肿瘤相关巨噬细胞与T细胞各亚群$CD4^+$T细胞、调节性T细胞和$CD8^+$T细胞之间的相互作用对肿瘤免疫治疗具有指导意义。肿瘤相关巨噬细胞与T细胞的相互作用涉及多种分子和信号通路，包括程序性死亡受体1及其配体、细胞因子及其受体等。此外，外源性因素如放化疗和感染也会对二者的相互作用产生影响。研究肿瘤免疫微环境内巨噬细胞类群和不同亚群T细胞间的相互作用，有助于理解病灶内部的免疫状态和机制，为肿瘤免疫治疗提供新靶点和新策略。

【关键词】肿瘤微环境；肿瘤相关巨噬细胞；T细胞；免疫治疗；细胞通信
【中图分类号】R730.23 【文献标志码】A 【收稿日期】2025-03-10

Research advances in the interaction between tumor-associated macrophages and T cell subsets

Zhang Mingbo, Song Yuxiao, Zhang Bicheng
(*Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University*)

【**Abstract**】Tumor-associated macrophages (TAMs) play a pivotal role in the tumor microenvironment and have traditionally been classified into M1 and M2 phenotypes; however, recent studies have revealed considerable internal heterogeneity among these macrophages, which requires a more detailed classification. T cells play a key role in tumor immunity, and their population dynamics and functional states have a direct impact on therapeutic outcomes. The interactions between TAMs and various T cell subsets, including $CD4^+$ T cells, regulatory T cells, and $CD8^+$ T cells, have a guiding significance for tumor immunotherapy. Such interactions between TAMs and T cells involve a variety of molecules and signaling pathways, such as programmed death receptor 1 and its ligand, as well as various cytokines and their receptors. Furthermore, exogenous factors, including chemoradiotherapy and infections, can also influence these interactions. Research on the interactions between different macrophage populations and T cell subsets within the tumor immune microenvironment can help to understand immune status and mechanism in lesions, thereby providing new targets and strategies for tumor immunotherapy.

【**Key words**】tumor microenvironment; tumor-associated macrophages; T cells; immunotherapy; cell communication

近年来，肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的研究已经成为肿瘤研究的热点之一。TME中的巨噬细胞被称作肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs），在TME的细胞成分中占据主要地位，是肿瘤免疫过程的重要影响因素。在TME中，TAMs与T细胞关系密切。

抗肿瘤免疫过程以细胞免疫为主，T细胞作为细胞免疫的主体在肿瘤免疫中发挥直接作用。一般认为，在T细胞各亚群当中$CD8^+$T细胞具备主要的肿瘤杀伤效应，$CD4^+$T细胞则具有对免疫反应的双向调节功能。调节性T细胞（Regulatory T cells，Tregs）通常表现为转录因子Foxp3（forkhead box protein P3，Foxp3）、CD25、CD4阳性，因此传统上被归类于$CD4^+$T细胞。但随着免疫治疗实践的不断深入，发现不同于$CD4^+$T细胞对免疫反应的双向调节，Tregs在肿瘤组织的富集往往会抑制肿瘤病灶内的免疫反应从而与不良预后相

作者介绍：张铭博，Email：2023283020228@whu.edu.cn，研究方向：肿瘤免疫微环境与免疫治疗。
通信作者：章必成，Email：bichengzhang@hotmail.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82272928）；希思科-BMS肿瘤免疫治疗研究基金资助项目（编号：Y-BMS2019-003）；武汉市科技局知识创新资助项目（编号：2022020801010475）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250418.1630.012（2025-04-21）

关[1]，这也与免疫学中Tregs起免疫抑制作用的观点一致。目前，TME中的TAMs与髓源抑制细胞（Myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）、Tregs均被认为是免疫抑制细胞（Immune suppressive cells，ISCs）[2]。近年来有研究发现$CD4^+$T细胞具有独立于$CD8^+$T细胞的抗肿瘤功能[3]。

围绕TAMs和$CD4^+$T细胞、Tregs以及$CD8^+$T细胞之间相互作用的研究将有助于更好地理解TME的免疫状态以及其形成的机制，尤其是对于免疫抑制性微环境的影响，在肿瘤免疫治疗方面具有非常重要的指导意义。

1 TAMs表型的进一步分类

1.1 TAMs表型分类的新进展

传统上，病灶中的巨噬细胞根据其在炎症反应中的作用被划分为促炎类型（M1）和抗炎类型（M2）[4]。近年来对于TAMs的研究已经成为肿瘤研究的重要方向，但TAMs群体内部的异质性使其难以被统一归类，故目前仍不认为TAMs是巨噬细胞的一类单独亚群。早年学者们认为TAMs群体从属于M2亚群[5]，对TAMs标志物的研究也提示其在相当程度上与M2型巨噬细胞有相似的特征，如CD163和CD206的表达[6]。近年来的研究则表明，TAMs中一系列新发现的分子如补体蛋白C1q、分泌型磷蛋白1（secreted phosphoprotein 1，SPP1）[7]、髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloidcells 2，TREM2）等与肿瘤发生发展有更直接的相关性[8]，其中，$C1q^+$TAMs表现出免疫抑制功能，可能与T细胞耗竭有关[9]；$SPP1^+$TAMs可以促进肿瘤血管的生成[5,10]；$TREM2^+$TAMs在多项研究中被证明与不良预后相关[11-12]，可能是由于TREM2的高表达促进巨噬细胞向M2型分化[13]。另外与CD68相关联的树突状细胞特异性C型凝集素（dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintergrin，DC-SIGN）的表达也被认为是促肿瘤的TAMs亚群特征[14]。

1.2 传统M1/M2分型的局限性

结合近年来的新发现，TAMs群体的分类已难以简单依据传统M1/M2的分型方式来进行。曾被认为与不良预后相关的TAMs不完全从属于M2巨噬细胞，TME中发挥抗肿瘤作用的髓系单核—巨噬细胞的发现为此提供了有力的证据，基于单细胞测序[15]，研究者发现乳腺癌中表达叶酸受体β（folate receptor beta，FOLR2）的巨噬细胞能激活效应$CD8^+$T细胞，肿瘤病灶中$FOLR2^+$巨噬细胞的密度与患者的生存率呈正相关。除此之外，也有研究称发现了同时表达M1和M2标志物的TAMs[16]，宏观上更有研究认为M1型巨噬细胞标志物CD68的表达与肿瘤的淋巴结转移和分期无关[17]。这些都揭示了传统的M1/M2划分对TAMs的分类具有相当大的局限性，简单地以此分类无法有效地概括TAMs在肿瘤发生发展中的作用。

2 T细胞概述：亚群和功能失调

2.1 基于功能的T细胞亚群分类

在肿瘤免疫进程中，T细胞依据功能特质分化为两大关键分支。$CD8^+$T细胞是肿瘤免疫清除的核心力量，其在TME中的细胞丰度及功能活性的动态平衡与免疫治疗效果紧密相关。从细胞生物学核心机制探究，$CD8^+$T细胞增殖与凋亡的协同调控是维持其种群稳态的基石，深刻影响其在肿瘤免疫应答中的效能。“免疫耐受”现象是关键研究节点，主要探索T细胞耗竭与失能2种紧密关联但特性各异的功能紊乱状态。T细胞耗竭是长期免疫应激下的功能衰退进程，其显著特征为记忆功能的逐步丧失与杀伤活性的严重削弱，在分子层面，T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3，TIM3）、淋巴细胞激活基因3蛋白（lymphocyte-activation gene 3 protein，LAG3）、程序性死亡受体1/程序性死亡配体1（programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1，PD-1/PD-L1）等分子的异常高表达成为关键标志物，为临床诊断与基础研究监测构筑了核心靶点。作为新兴研究焦点的T细胞失能源于T细胞第一信号受体（T cell receptor，TCR）协同刺激信号的缺失，致使T细胞活化受阻，进而造成细胞凋亡及抗原再刺激时的无反应性。尽管当前其特异性标志物尚待明确，但在肿瘤免疫研究领域已成为不可忽视的环节。尤为值得关注的是，T细胞耗竭并非$CD8^+$T细胞所特有，$CD4^+$T细胞同样存在此现象，且二者在表型上呈现高度相似性，均表现为PD-1、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）、T细胞免疫球蛋白ITIM结构域（T cell immunoglobulin and ITIM domains，TIGIT）、TIM3、B细胞淋巴瘤6（B cell lymphocyte-6，BCL-6）等分子的显著高表达[18]，这暗示着二者在肿瘤免疫功能失调机制中可能存在共通的分子调控通路。

2.2 T细胞功能失调过程中的亚群交互

2.2.1 $CD4^+$T细胞的功能分化 $CD4^+$辅助性T细胞（helper T cells，Th）在肿瘤免疫中展现出高度的功能分化可塑性。在生理与病理免疫微环境的动态塑造下，其可分化为多个具有独特功能表型的亚群，各亚群依据分泌细胞因子谱或表面蛋白表达特征而精准界定功能。依据细胞因子差异，$CD4^+$T细胞可划分为Th1和Th2两大经典亚群。Th1细胞主要分泌白细胞介素（interleukin，IL）-2、干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）、粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）和IL-3等细胞因子，这些细胞因子协同作用，高效激活巨噬细胞，强化机体免疫防御应答，在肿瘤免疫的早期识别与炎症启动阶段发挥关键作用；而Th2细胞则主要分泌IL-3、B细胞刺激因子1（B cell stimulating factor 1，BSF-1）、IL-4和肥大细胞生长因子（IL-5）等细胞因子，深度参与体液免疫调控网络，在肿瘤免疫的体液免疫介导环节及免疫微环境的稳态维持中扮演

重要角色。随着研究的深入，新型亚群Th17被成功鉴定，其以分泌IL-17A为明显特征，在肿瘤免疫中的功能角色复杂且多元，与TME中的各类细胞成分，尤其是TAMs之间存在着紧密且动态的交互调控关系。此外，$CD4^+$T细胞可以分化为一种特殊的免疫调节亚群即Tregs，其表型特征为$CD25^+FOXP3^+$，在肿瘤免疫中主要发挥免疫抑制功能，参与构建并稳固免疫耐受微环境，可明显抑制细胞毒性T细胞的肿瘤杀伤活性，成为肿瘤免疫逃逸的关键助力因素。上述$CD4^+$T细胞亚群的分化并非不可逆的，对肺腺癌患者单细胞测序结果的伪时序分析表明，高表达核受体亚家族4A组成员3（nuclear receptor subfamily 4 group A member 3，$NR4A3^+$）的$CD4^+$T细胞有可能转化为$CD4^+FOXP3^+$的Tregs[19]。

2.2.2 $CD8^+$T细胞的功能失调 $CD4^+$T细胞在免疫过程中主要起调节作用，目前已经确定在T细胞耗竭的过程中存在$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞之间的交互。TME中的Tregs可能通过促进细胞毒性$CD8^+$T细胞内AMP依赖的蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate AMP-activated protein kinase，AMPK）磷酸化，通过干扰能量代谢过程导致其进入衰老状态[20]，严重削弱其抗肿瘤能力。临床样本也提示肿瘤中衰竭的T细胞和Tregs的占比通常高于正常组织及外周血[21]。对胃癌的克隆型和轨迹分析表明，起源于组织驻留记忆T细胞的Tc17（$IL-17^+CD8^+$T细胞）可分化为衰竭T细胞，这表明T细胞衰竭存在另外的途径，$IL-17^+$T细胞可能会通过IL-17、IL-22和IL-26信号传导促进肿瘤的免疫逃逸[22]。

3 TAMs与Tregs及$CD4^+$T细胞的相互作用

3.1 TAMs与Tregs的相互作用

在肿瘤以外的研究中，巨噬细胞对Tregs的调控作用已有报道。幽门螺杆菌通过毒力因子CagA激活NF-κB信号，上调树突状细胞和巨噬细胞中IL-6的表达，从而诱导$FOXP3^+$T细胞中IL-17A的表达[23]。在肿瘤组织中，较高的Tregs浸润通常与不良预后相关，且Tregs常常与TAMs呈现出相近的变化趋势。1项挪威的乳腺癌队列研究显示，高$CD163^+$巨噬细胞计数和$FOXP3^+$T细胞计数与血管侵犯之间存在联系[24]，提示二者在肿瘤转移中潜在的协同作用。单细胞测序发现在低氧的肝内胆管癌TME中，M2极化且表达载脂蛋白E（apolipoprotein E，APOE）的TAMs通过CCL3-CCR5途径吸引Tregs浸润[25]。同样，在TAMs的M2极化中，CCR4被观察到参与了M2型TAMs和Tregs之间的正反馈回路[26]。Tregs也表现出影响巨噬细胞的潜力。有研究发现CD71缺失的Tregs可增加巨噬细胞中的铁含量[27]，肝细胞癌中，局灶黏附激酶[28]表达于Tregs，通过PI3K/AKT/JAK/STAT3和p38/JNK通路将巨噬细胞极化为M2型[28]。同时Tregs和TAMs之间的相互作用被发现由犬尿氨酸（kynurenine，Kyn）途径介导，抑制其中的二噁英受体（aryl hydrocarbon receptor，AHR）可以逆转这种相互作用[29]；肿瘤组织中其他$CD4^+$T细胞在功能和作用机制上具有较大的异质性。晚期结直肠癌的空间分析中，$PD-1^+CD4^+$T细胞仅在粒细胞邻域内富集，且与高危患者亚群的生存率呈正相关[30]，而整合素亚基Alpha5（integrin subunit alpha 5，ITGA5）高表达水平的胃癌患者中，Th2和M2型TAMs的标志物同时出现了明显增加[31]。

3.2 TAMs与$CD4^+$T细胞的相互作用

在与TAMs的相互作用中，$CD4^+$T细胞可以通过接触依赖性的共刺激分子和分泌细胞因子行使免疫调节功能。利用小鼠膀胱癌模型，研究者确定了IFN-γ在TAMs和$CD4^+$T细胞抗肿瘤效应中的桥梁作用[32]，而新近鉴定出的TAMs的一个高度活化亚群以$HLA-DR^-CD206^+$为特征，可能通过其特别的MHC-Ⅱ标志物表达模式与$CD4^+$T细胞相互作用并促进肿瘤发生[33]。

接触依赖性的调控和细胞因子介导的调控不是完全互斥的，二者也有所交叉，例如前述的ITGA5主要参与“整合素介导的信号通路”“白细胞迁移”和“细胞-基质黏附”。值得注意的是，一般认为分泌IL-17的$CD4^+$Th17细胞在介导TAMs与T细胞的交互中发挥重要作用，诱导和介导由巨噬细胞和T细胞参与的炎症反应，但在犬乳腺转移肿瘤中发现CXCR3、CCR2、IL-4、IL-12、p40和IL-17的表达增加，Th17分化的关键转录因子维甲酸相关孤核受体γt（retinoid-related orphan nuclear receptor γt，RORγt）却几乎未被检测到，提示转移瘤中Th17细胞可能不是IL-17的主要来源[34]。

4 TAMs与$CD8^+$T细胞的相互作用

$CD8^+$T细胞作为抗肿瘤免疫的承担者，在发挥抗肿瘤免疫功能时需要克服机体内在的免疫负调节。目前对于TCR的$CD8^+$T细胞与TAMs之间的相互作用已经有了相当的发现。

4.1 基于膜受体和直接接触的交互模式

已经有大量的研究表明，TAMs可以通过表面PD-L1的高表达抑制$CD8^+$T细胞的增殖。STAT3（signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway，STAT3）信号通路促进M2极化和PD-L1表达的作用在2021年被确认[35]。乳腺癌中，生长因子颗粒素蛋白前体（progranulin，PGRN）激活STAT3信号通路促进巨噬细胞M2极化和PD-L1的表达进而抑制$CD8^+$T细胞的功能和增殖[36]。对PD-L1而言，与不同配体结合会影响其最终效应。PD-L1有2种配体：PD-1和CD80。尽管顺式和反式PD-L1/CD80相互作用可能对肿瘤免疫产生相反的影响，但在体内阻断PD-L1/CD80相互作用的净效应是增强$CD8^+$T细胞介导的抗肿瘤免疫[37]。

在$CD8^+$T细胞和TAMs的相互作用中，CXCR受体家族（C-X-C motif chemokine receptor family，CXCR）及其配体是一类重要分子。$CD8^+$T细胞浸润和疗效依赖于CXCR3，单细胞测序揭示在小鼠模型和接受免疫治疗的患者中，巨噬细胞是CXCR3配体CXCL9的主要来源，清除巨噬细胞会减弱$CD8^+$T细胞浸润和免疫检查点抑制剂治疗的疗效[38]。CCR2抑制剂则可以加速小鼠皮肤肿瘤中来自血液的巨噬细胞的

耗竭，从而提高CD8⁺T细胞的水平[39]。类似的现象也在胰腺癌中被观察到[40]，抑制腺苷A2A受体（adenosine A2A receptor，A2AR）能明显下调CXCL5的表达并减少中性粒细胞的浸润，降低中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）[41]的水平，从而缓解CD8⁺T细胞的功能障碍。另一方面，CD8⁺T细胞对TAMs的作用也可通过该类受体进行，乳腺癌肿瘤内CD8⁺T细胞可通过CCR5信号途径招募巨噬细胞并诱导其表现为晚期活化的M1型TAMs[42]。利用格子光片显微镜，研究者直观地观察到TAMs和CD8⁺T细胞进行了独特、持久、抗原特异性的突触相互作用，这一接触总体上是导向T细胞的耗竭[43]。

4.2 基于细胞因子的交互模式

除了细胞膜表面共刺激因子通过接触依赖的方式维持T细胞活性与增殖外，TAMs和T细胞的相互作用可能通过分泌性细胞因子实现。小鼠实验表明，肿瘤细胞Tn抗原阳性的TME中表现出CD11c⁺F4/80⁺标志物的增加、巨噬细胞半乳糖型凝集素（macrophage galactose-type lectin 2，MGL2）的高表达，增强了CD4⁺和CD8⁺T细胞中IL-10的表达[44]。对IL-1受体2型（IL1R2）的阻断能明显抑制TAMs的募集和极化，从而抑制CD8⁺T细胞的衰竭[45]。虽然已知CD8⁺T细胞可通过干扰素γ的产生诱导肿瘤PD-L1的表达，但有研究认为肿瘤内TAMs的增加也与肿瘤细胞PD-L1阳性有关，与CD8⁺T细胞浸润无关[46]。TME中TAMs来源的TGF-β已被证明存在对CD8⁺T的负向调节作用[47]，这一现象也被认为可能有Tregs的参与[48]。在肝转移的直肠癌模型中，TAMs对IFN-α的反应与免疫激活、MHC-Ⅱ限制性抗原递呈增强和CD8⁺T细胞耗竭减少有关，且该效应对于转移瘤所处的远隔部位依然有效[49]。

4.3 利用外泌体进行的交互模式

除直接接触以及分泌细胞因子之外，外泌体这一特殊结构也被发现参与了TAMs和CD8⁺T细胞的相互作用。活性氧可抑制巨噬细胞产生外泌体miR-155-5p，这一过程可被N-乙酰-L-半胱氨酸阻断，在高表达外泌体的巨噬细胞与T细胞的共培养中，发现PD-L1表达下调的巨噬细胞可促使CD8⁺T淋巴细胞的比例增加，CD3⁺T细胞凋亡减少[50]。这一新型胞间通讯媒介的发现为肿瘤免疫治疗提供了新的潜在靶点。

综上所述，TAMs与CD8⁺T细胞之间存在复杂多样的相互作用机制，涉及细胞表面受体、分泌性细胞因子及外泌体等多个层面。深入剖析这些相互作用机制，对于揭示肿瘤免疫逃逸的分子基础、开发新型肿瘤免疫治疗策略具有重要价值。

5 病灶内部环境变化对TAMs和T细胞相互作用的影响

细胞之间的相互作用是在TME中进行的，TME本身也会受到外界的影响，整个TME的变化也会作用于TAMs和T细胞之间，进而改变二者的交流模式。

5.1 医源性因素导致的微环境变化

肿瘤诊疗中，病灶局部微环境常受医源性干扰，如放化疗与免疫治疗。食管癌免疫组化研究表明，放化疗使肿瘤内CD8⁺细胞、CD4⁺T细胞浸润及PD-1表达明显增加，却减少Tregs浸润与TAMs聚集[51]。这表明医源性的治疗手段能够显著改变TME中的免疫细胞组成，进而影响TAMs与T细胞之间的相互作用。放化疗可能通过多种机制影响免疫细胞。一方面，放化疗可能直接杀伤肿瘤细胞，释放肿瘤抗原，从而激活免疫系统，促进CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞的浸润。另一方面，放化疗也可以直接调节免疫细胞表面分子的表达，影响免疫细胞的活性和功能。而对于Tregs和TAMs的减少，可能是由于放化疗对这些细胞具有直接的杀伤作用，或者是通过改变微环境中的细胞因子和生长因子等因素，间接影响了它们的生存和聚集。

5.2 感染因素导致的微环境变化

感染扰动免疫系统，影响巨噬细胞与T细胞相互作用。狂犬病毒与单核细胞衍生巨噬细胞上胆碱能受体烟碱α7亚单位（nicotinic acetylcholine receptors，nAChrα7）结合，诱导胆碱能抗炎通路（cholinergic anti-inflammatory pathway，CAP）变化，在面对脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）刺激时TNF-α显著降低，致CD8⁺ T细胞浸润减少[52]。这项研究并不是针对肿瘤进行的，但对于巨噬细胞和T细胞之间的相互作用也有一定的参考意义。感染时，病毒与巨噬细胞表面受体结合，触发系列信号通路，影响巨噬细胞功能、表型。如调节巨噬细胞分泌细胞因子能力，改变微环境免疫调节因子水平，影响T细胞募集、活化与功能。此外，感染还可经影响树突状细胞等其他免疫细胞，间接改变TAMs与T细胞在肿瘤微环境的相互作用模式。

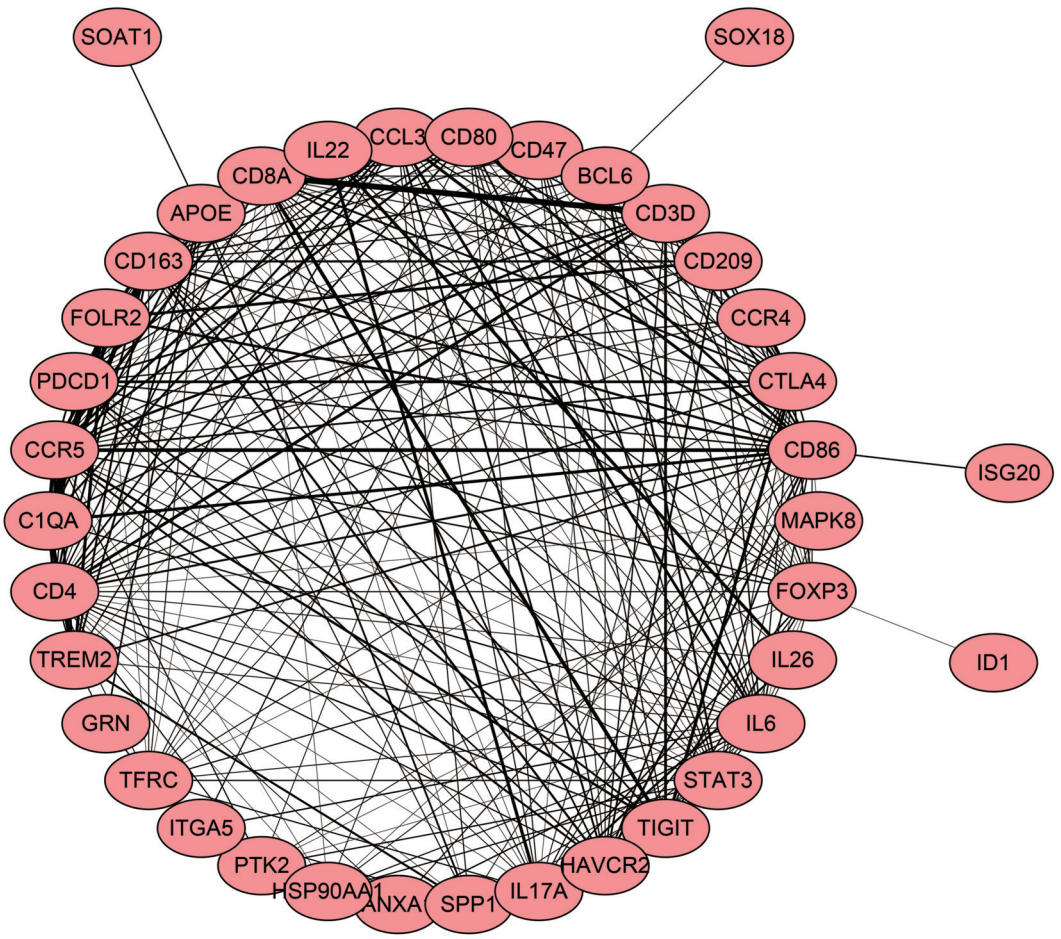
除上述研究外，尚有一些围绕TAMs和T细胞间相互作用进行的研究，但其中分子并未明确具体细胞来源，其作用过程和通路尚不明晰，此类研究被整理记录于表1。其中所涉及的全部分子及其与T细胞及TAMs标志物之间的相互联系利用STRING数据库（https://cn.string-db.org/）与cytoscape（3.10.2）软件进行了基于共表达分数的可视化分析（图1）。

6 结 语

TME中TAMs和T细胞等免疫细胞的动态相互作用对于维持适宜肿瘤生长的TME至关重要。近年来对T细胞和TAMs相互作用的研究围绕细胞种群和表型的变化展开，立足于整个TME的免疫景观，探究其内在的分子机制和信号通路。未来，更深入的研究将带来TME中细胞成分基于功能的表型细分，并澄清与肿瘤生物学行为相对应的机制，有望发现新的标志物和新的治疗靶点，将成为肿瘤免疫治疗领域新突破的契机。

表1　近5年发现的其他分子及通路

核心分子及通路	作用	发现方法
膜联蛋白1（annexin A1，ANXA1）[53]	促进免疫细胞募集、肿瘤相关巨噬细胞极化和T细胞衰竭	表达谱数据集筛选及相关性分析
ID1—STAT信号通路（inhibitor of DNA binding 1-signal transducer and activator of transcription signaling pathway，ID1—STAT）[54]	维持癌症干性和阻碍$CD8^+$T细胞募集	生物信息学分析，体外细胞实验，在体模型实验，蛋白质互作实验
CD47/SIRPα信号通路（cluster of differentiation 47/signal-regulatory protein alpha signaling pathway，CD47/SIRPα）[55]	抑制巨噬细胞的吞噬功能并参与PD-1/PD-L1的互作	体外细胞实验，动物实验
前列环素I^2合酶（prostacyclin I^2 synthase）[56]	其表达与TAMs和Tregs密切相关	数据库调查与基因表达谱交互分析
上皮剪接调节蛋白1（epithelial splicing regulatory protein 1，ESRP1）[57]	ESRP1参与TAMs、树突状细胞浸润、Tregs和T细胞衰竭	数据库挖掘
热激蛋白90（heat shock protein 90，HSP90）[58]	与$CD8^+$ T细胞、中性粒细胞、树突状细胞的浸润以及TAM、DC和$CD4^+$辅助T细胞的活化相关	数据库挖掘
ERMAP-IgG2a Fc融合蛋白（endothelial-restricted membrane antigen-immunoglobulin G2a Fc fusion protein，ERMAP-IgG2a Fc）[59]	抑制T细胞和巨噬细胞功能，总体上促进肿瘤生长转移	体外细胞实验与动物在体实验
SRY-box转录因子18（SRY-box transcription factor 18，SOX18）[60]	促进了TAMs和Tregs的浸润以及$CD8^+$T细胞的减少，从而促进了肝细胞癌的进展和转移	基因敲除模型动物在体实验



注：每个粉色椭圆形框代表相应分子，椭圆形之间的连线表示分子间存在共表达关系，连线的粗细表示共表达分数的大小，连线越粗，共表达分数越高

图1　本文所涉及的信号分子及与TAMs、T细胞标志物共表达关系的可视化分析（cytoscape 3.10.2）

参 考 文 献

[1] Zheng L, Lin L, Song J, et al. Prognostic values of regulatory T cells (Tregs) and Treg-related genes in gastric cancer[J]. Cent Eur J Immunol, 2023, 48(1): 14-25.

[2] Tang Y, Cui G, Liu H, et al. Converting "cold" to "hot": epigenetics strategies to improve immune therapy effect by regulating tumor-associated immune suppressive cells[J]. Cancer Commun(Lond), 2024, 44(6): 601-636.

[3] Kruse B, Buzzai AC, Shridhar N, et al. $CD4^+$ T cell-induced inflammatory cell death controls immune-evasive tumours[J]. Nature, 2023, 618: 1033-1040.

[4] Zhang SY, Song XY, Li Y, et al. Tumor-associated macrophages: a promising target for a cancer immunotherapeutic strategy[J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105111.

[5] Shabo I, Svanvik J. Expression of macrophage antigens by tumor cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 714: 141-150.

[6] 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.

[7] Li X, Zhang Q, Chen G, et al. Multi-omics analysis showed the clinical value of gene signatures of $C1QC^+$ and $SPP1^+$ TAMs in cervical cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12: 694801.

[8] Rakina M, Larionova I, Kzhyshkowska J. Macrophage diversity in human cancers: new insight provided by single-cell resolution and spatial context[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28332.

[9] Revel M, Sautès-Fridman C, Fridman WH, et al. C1q+ macrophages: passengers or drivers of cancer progression[J]. Trends Cancer, 2022, 8(7): 517-526.

[10] Cheng SJ, Li ZY, Gao RR, et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells[J]. Cell, 2021, 184(3): 792-809.

[11] Zhang HY, Liu ZL, Wen HY, et al. Immunosuppressive TREM2 (+) macrophages are associated with undesirable prognosis and responses to anti-PD-1 immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(10): 2511-2522.

[12] Molgora M, Esaulova E, Vermi W, et al. TREM2 modulation remodels the tumor myeloid landscape enhancing anti-PD-1 immunotherapy[J]. Cell, 2020, 182(4): 886-900.

[13] Fang C, Zhong R, Lu S, et al. TREM2 promotes macrophage polarization from M1 to M2 and suppresses osteoarthritis through the NF-κB/CXCL3 axis[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(6): 1992-2007.

[14] Hu B, Wang Z, Zeng H, et al. Blockade of $DC\text{-}SIGN^+$ tumor-associated macrophages reactivates antitumor immunity and improves immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(8): 1707-1719.

[15] Nalio Ramos R, Missolo-Koussou Y, Gerber-Ferder Y, et al. Tissue-resident $FOLR2^+$ macrophages associate with $CD8^+$ T cell infiltration in human breast cancer[J]. Cell, 2022, 185(7): 1189-1207.

[16] Pan ZF, Bao LS, Lu XX, et al. IL2RA+VSIG4+ tumor-associated macrophage is a key subpopulation of the immunosuppressive microenvironment in anaplastic thyroid cancer[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2023, 1869(1): 166591.

[17] Dimitrova P, Vasileva-Slaveva M, Shivarov V, et al. Infiltration by intratumor and stromal CD8 and CD68 in cervical cancer[J]. Medicina(Kaunas), 2023, 59(4): 728.

[18] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 486-499.

[19] Xiang C, Zhang M, Shang Z, et al. Single-cell profiling reveals the trajectory of FOLR2-expressing tumor-associated macrophages to regulatory T cells in the progression of lung adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 493.

[20] Liu X, Mo W, Ye J, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition[J]. Nat Commun, 2018, 9: 249.

[21] Fu W, Wang W, Li H, et al. Single-cell atlas reveals complexity of the immunosuppressive microenvironment of initial and recurrent glioblastoma[J]. Front Immunol, 2020, 11: 835.

[22] Sun KY, Xu RD, Ma FH, et al. scRNA-seq of gastric tumor shows complex intercellular interaction with an alternative T cell exhaustion trajectory[J]. Nat Commun, 2022, 13: 4943.

[23] Guo Y, Chen J, Huang Y, et al. Increased infiltration of $CD4^+$ $IL\text{-}17A^+$ $FOXP3^+$ T cells in helicobacter pylori-induced gastritis[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(3): e2350662.

[24] Audun Klingen T, Chen Y, Aas H, et al. DDR2 expression in breast cancer is associated with blood vessel invasion, basal-like tumors, tumor associated macrophages, regulatory T cells, detection mode and prognosis[J]. Hum Pathol, 2024, 150: 29-35.

[25] Liang Y, Bu QF, You WH, et al. Single-cell analysis reveals hypoxia-induced immunosuppressive microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2024, 1870(7): 167276.

[26] Chiang Y, Lu L F, Tsai C L, et al. C-C chemokine receptor 4 (CCR4)-positive regulatory T cells interact with tumor-associated macrophages to facilitate metastatic potential after radiation[J]. Eur J Cancer, 2024, 198: 113521.

[27] Pacella I, Pinzon Grimaldos A, Rossi A, et al. Iron capture through CD71 drives perinatal and tumor-associated Treg expansion[J]. JCI Insight, 2024, 9(15): e167967.

[28] Chen FH, Gong MC, Weng DC, et al. *Phellinus* linteus activates Treg cells *via* FAK to promote M2 macrophage polarization in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(1): 18.

[29] Campesato LF, Budhu S, Tchaicha J, et al. Blockade of the AHR restricts a Treg-macrophage suppressive axis induced by L-Kynurenine [J]. Nat Commun, 2020, 11: 4011.

[30] Schürch CM, Bhate SS, Barlow GL, et al. Coordinated cellular neighborhoods orchestrate antitumoral immunity at the colorectal cancer invasive front[J]. Cell, 2020, 182(5): 1341-1359.

[31] Zhu H, Wang G, Zhu H, et al. ITGA5 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltration in gastrointestinal tumors[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 269.

[32] Perez-Diez A, Liu X, Matzinger P. Neoantigen presentation and IFNγ signaling on the same tumor-associated macrophage are necessary for CD4 T cell-mediated antitumor activity in mice[J]. Cancer Res Commun, 2022, 2(5): 316-329.

[33] Heng Y, Zhu X, Lin H, et al. CD206$^+$ tumor-associated macrophages interact with CD4$^+$ tumor-infiltrating lymphocytes and predict adverse patient outcome in human laryngeal squamous cell carcinoma [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 167.

[34] Bujak JK, Szopa IM, Pingwara R, et al. The expression of selected factors related to T lymphocyte activity in canine mammary tumors[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): E2292.

[35] 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.

[36] Fang W, Zhou T, Shi H, et al. Correction to: 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, 2022, 41(1): 93.

[37] Zhang Y, Song Q, Cassady K, et al. Blockade of trans PD-L1 interaction with CD80 augments antitumor immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(16): e2205085120.

[38] House IG, Savas P, Lai J, et al. Macrophage-derived CXCL9 and CXCL10 are required for antitumor immune responses following immune checkpoint blockade[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(2): 487-504.

[39] 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 Investig Dermatol, 2020, 140(7): 1390-1400.

[40] Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses[J]. Cancer Res, 2013, 73(3): 1128-1141.

[41] Lei QY, Zhen SS, Zhang L, et al. A2AR-mediated CXCL5 up-regulation on macrophages promotes NSCLC progression *via* NETosis[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(6): 108.

[42] van Elsas MJ, Middelburg J, Labrie C, et al. Immunotherapy-activated T cells recruit and skew late-stage activated M1-like macrophages that are critical for therapeutic efficacy[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 1032-1050.

[43] Kersten K, Hu KH, Combes AJ, et al. Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8$^+$ T cells in cancer [J]. Cancer Cell, 2022, 40(6): 624-638.

[44] da Costa V, van Vliet SJ, Carasi P, et al. The Tn antigen promotes lung tumor growth by fostering immunosuppression and angiogenesis *via* interaction with Macrophage Galactose-type lectin 2 (MGL2)[J]. Cancer Lett, 2021, 518: 72-81.

[45] Xia J, Zhang L, Peng X, et al. IL1R2 blockade alleviates immunosuppression and potentiates anti-PD-1 efficacy in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(14): 2282-2296.

[46] Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, et al. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2020, 111(2): 727-738.

[47] Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance[J]. Cancer Cell, 2005, 8(5): 369-380.

[48] Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): E730.

[49] Kerzel T, Giacca G, Beretta S, et al. *In vivo* macrophage engineering reshapes the tumor microenvironment leading to eradication of liver metastases[J]. Cancer Cell, 2023, 41(11): 1892-1910.

[50] Li X, Wang S, Mu W, et al. Reactive oxygen species reprogram macrophages to suppress antitumor immune response through the exosomal miR-155-5p/PD-L1 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 41.

[51] Habu T, Kumagai S, Bando H, et al. Definitive chemoradiotherapy induces T-cell-inflamed tumor microenvironment in unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2024, 59(9): 798-811.

[52] Embregts CWE, Begeman L, Voesenek CJ, et al. Street RABV induces the cholinergic anti-inflammatory pathway in human monocyte-derived macrophages by binding to nAChr α7[J]. Front Immunol, 2021, 12: 622516.

[53] Liang Z, Li X. Identification of ANXA1 as a potential prognostic biomarker and correlating with immune infiltrates in colorectal cancer [J]. Autoimmunity, 2021, 54(2): 76-87.

[54] Shang S, Yang C, Chen F, et al. ID1 expressing macrophages support cancer cell stemness and limit CD8$^+$ T cell infiltration in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7661.

[55] Jin S, Wang H, Li Y, et al. Discovery of a novel small molecule as CD47/SIRPα and PD-1/PD-L1 dual inhibitor for cancer immunotherapy [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 173.

[56] Dai D, Chen B, Feng Y, et al. Prognostic value of prostaglandin I_2 synthase and its correlation with tumor-infiltrating immune cells in lung cancer, ovarian cancer, and gastric cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(10): 9658-9685.

[57] Wang B, Li Y, Kou C, et al. Mining database for the clinical significance and prognostic value of ESRP1 in cutaneous malignant melanoma[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4985014.

[58] Lin T, Qiu Y, Peng W, et al. Heat shock protein 90 family isoforms as prognostic biomarkers and their correlations with immune infiltration in breast cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 2148253.

[59] Su M, Lin YJ, Cui C, et al. ERMAP is a B7 family-related molecule that negatively regulates T cell and macrophage responses[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18: 1920-1933.

[60] Chen J, Feng WB, Sun MY, et al. TGF-β1-induced SOX18 elevation promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis through transcriptionally upregulating PD-L1 and CXCL12[J]. Gastroenterology, 2024, 167(2): 264-280.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

张铭博，宋羽霄，章必成. 肿瘤相关巨噬细胞和T细胞亚群相互作用的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(6)：714-720.