· 专家笔谈 ·

肿瘤相关巨噬细胞与PD-1/PD-L1在胃癌免疫治疗中的现状与前景

武慧铭，邓敏，李辉宇
山西医科大学第三医院/山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院普通外科，山西 太原 030032

［摘要］ 胃癌是常见的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率均较高。近年来，程序性死亡蛋白-1（PD-1）/程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1）抑制剂因其良好的疗效，迅速成为胃癌的治疗方法之一。值得注意的是，近年来研究发现肿瘤微环境在癌症进展中也起着关键作用。肿瘤微环境中最丰富的细胞群体是肿瘤相关巨噬细胞，它们能表达PD-1，并且可以与癌细胞表面的PD-L1形成配体。因此，肿瘤相关巨噬细胞可能影响PD-1/PD-L1抑制剂在胃癌治疗中的效果，但目前相关研究较少，其作用机制尚不明确。该文对当前的相关研究进行整理、总结，以期能为胃癌病人的治疗提供更多的选择。

［关键词］ 肿瘤相关巨噬细胞；程序性死亡蛋白-1；程序性死亡蛋白配体-1；免疫治疗；胃癌
［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.002

Current status and future prospects of tumor-associated macrophages and PD-1/PD-L1 in gastric cancer immunotherapy

Wu Huiming, *Deng Min*, *Li Huiyu*
Department of General Surgery, *Third Hospital of Shanxi Medical University*, *Shanxi Bethune Hospital*, *Shanxi Academy of Medical Sciences*, *Tongji Shanxi Hospital*, *Shanxi Taiyuan* 030032, *China*
Corresponding author: *Li Huiyu*, *Email*: *lihuiyu*1978@*sxmu.edu.cn*

［**Abstract**］ Gastric cancer (GC) is a common malignant tumor with a high incidence and elevated mortality rate. In recent years, PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors have rapidly become one of common treatments for GC due to their superior efficacy. Notably, recent studies have highlighted the critical role of tumor microenvironment in cancer progression. Among various cell types present in the tumor microenvironment, tumor-associated macrophages (TAMs) are the most abundant. These macrophages can express PD-1 and interact with PD-L1 on the surface of cancer cells. Therefore TAMs may influence the therapeutic effectiveness of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors for GC. However, there are few current researches on this topic and the underlying mechanisms have remain elsuive. This review summarized the latest researches to provide more treatment options for GC patients.

［**Key words**］ Tumor-associated macrophages; Programmed death protein-1; Programmed death-ligand 1; Immunotherapy; Gastric Cancer

胃癌是常见的恶性肿瘤，在所有癌症中发病率排名第五位，全球恶性肿瘤死亡率中高居第四位[1]。胃癌的高发病率和高死亡率使其成为全球健康的重大挑战。胃癌的早期症状往往不明显，导致许多病人在确诊时已处于中晚期，使得治疗更加困难[2]。近年来，免疫治疗在癌症治疗中取得了显著进展，尤其是程序性死亡蛋白-1（PD-1）/程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1）抑制剂凭借其优越的疗效，迅速成为许多实体肿瘤的重要治疗方式。PD-1和PD-L1是导致肿瘤免疫逃逸的重要免疫检查点分子，阻断PD-1/PD-L1可重新激活细胞毒性T细胞对肿瘤细

基金项目：山西省医学重点科研项目（2021XM22）；山西省基础研究计划项目（202103021224346）

通信作者：李辉宇，博士，主任医师，主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究，Email：lihuiyu1978@sxmu.edu.cn

胞的杀伤作用[3]。目前，PD-1/PD-L1 抑制剂已经获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗多种实体肿瘤。多项研究证实，PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在部分胃癌病人治疗中具有良好的治疗效果[4-5]。PD-1/PD-L1 抑制剂在胃癌免疫治疗中的效果往往会受到肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的影响，而 TME 是一个复杂的环境，不同类型的细胞及其代谢产物在胃癌的进展中起着关键作用[6]。TME 包括肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、血管内皮细胞等。而肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）是 TME 的重要组成部分。TAMs 具有高度的可塑性，可分为不同极化类型的谱系，这种可塑性由疾病阶段、受影响的组织和宿主微生物群决定。M1 和 M2 极化表型代表了这个谱系的两个极端[7]。M1 表型是促炎型，能够杀死癌细胞，而 M2 表型是抗炎型，促进癌细胞的生长。有研究指出，TAMs 受到两类信号的调节："吞噬"信号有助于 TAMs 的功能发挥，而"不吞噬"信号则使其失活[8]。PD-1/PD-L1 轴属于后者类别。TAMs 可以在其表面表达 PD-1，并与癌细胞表面的 PD-L1 形成配体，在 TME 中表现出致癌活性[9]。然而，关于 TAMs 与 PD-1/PD-L1 表达之间的关系尚不明确，因此本文通过对目前 TAMs 与 PD-1/PD-L1 在胃癌免疫治疗中的研究进行综述，以期能为胃癌病人的治疗提供更多的选择。

一、PD-1/PD-L1

（一）PD-1/PD-L1 的免疫治疗机制

PD-1 是一种由程序性细胞死亡蛋白 1 基因编码的 I 型跨膜蛋白，由 288 个氨基酸组成，表达在各种免疫细胞的表面[3]。其胞内结构域包含一个与 PD-1 抑制功能密切相关的免疫受体酪氨酸基转变基序[10]。PD-1 的配体 PD-L1 可以在不同类型的肿瘤细胞中表达[11]。当 PD-1 与 PD-L1 结合时，Src 激酶会对免疫受体酪氨酸基转变基序上的 Y248 进行磷酸化，招募胞内蛋白酪氨酸磷酸酶 2（SHP2）[12]。SHP2 通过抑制酪氨酸蛋白激酶和磷脂酰肌醇三激酶（PI3K）的磷酸化来抑制 T 细胞抗原受体（TCR）和蛋白复合物 CD3 的共刺激信号传导，从而抑制下游的 MAPK 和 PI3K/丝苏氨酸蛋白激酶（AKT）信号通路[13]。PI3K/AKT 通路的抑制已被确认与 T 淋巴细胞的凋亡密切相关[14]。PD-1 招募的 SHP2 增强了磷酸酶基因（*PTEN*）的脂质磷酸酶活性，*PTEN* 通过拦截 PI3K 的下游信号来作用于 PI3K，从而抑制 PI3K/AKT 信号通路并下调 Bcl-xl，促进 T 淋巴细胞的凋亡。SHP2 还抑制了 TCR 下游的酪氨酸蛋白激酶磷酸化，导致 p38 和 LAT 磷酸化的抑制，进一步阻断 MAPK 信号通路。这一级联反应抑制了与 T 淋巴细胞增殖相关的多个靶基因的表达，从而抑制了 T 淋巴细胞的活性[15]。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用，允许 T 细胞上 TCR 和 CD3 共刺激信号的畅通传导，从而恢复下游 PI3K/AKT 和 MAPK 通路的正常激活，恢复 T 细胞的增殖和分泌活性。

（二）PD-1/PD-L1 与胃癌

近年来，PD-1/PD-L1 抑制剂获批用于治疗多种实体瘤，包括黑色素瘤和霍奇金淋巴瘤等。作为首个获得批准的 PD-1 抑制剂，纳武利尤单抗在 2020 年 3 月被中国国家药品监督管理局批准用于治疗接受过≥2 种全身性治疗的晚期或复发性胃腺癌病人[16]。在胃癌免疫治疗中，多项研究证实 PD-1/PD-L1 抑制剂具有良好的疗效和安全性。例如，在 KEYNOTE-012 试验中，使用帕博利珠单抗单药治疗的晚期胃癌及胃食管结合部癌病人的中位生存期和不良反应情况显著优于传统化疗[17]。在 KEYNOTE-059 Ⅱ 期临床试验中，259 例采用过二线及二线以上化疗的晚期胃癌病人中，帕博利珠单抗单药治疗的总客观缓解率为 11.66%；特别是对 31 例未进行全身化疗的 PD-L1 阳性晚期胃癌病人，帕博利珠单抗的总客观缓解率提升至 26%，显示良好的治疗效果[18]。进一步的 Ⅲ 期临床试验（KEYNOTE-061）对比了帕博利珠单抗与紫杉醇化疗的疗效，发现二者在总客观缓解率和无进展生存期方面无明显差异，但帕博利珠单抗的不良反应发生率较低[19]。此外，KEYNOTE-062 试验证实，帕博利珠单抗对联合阳性分数（combined positive score，CPS）≥1 的胃癌病人的总生存期优于传统全身化疗，其中 CPS≥10 的病人的总生存期显著长于传统化疗组[20]。纳武利尤单抗在晚期胃癌和胃食管结合部腺癌的治疗中也表现出了积极的结果。在另一项 Ⅲ 期临床试验中，与接受≥2 种化疗方案无效的晚期胃癌病人相比，纳武利尤单抗治疗组的平均生存期延长了 1.12 个月，1 年和 3 年的总生存率均优于对照组[20]。这表明纳武利尤单抗在提高生存率方面具有良好的潜力，其不良反应发生率低且可控。

二、TAMs

（一）TAMs 的来源与表型极化

巨噬细胞是免疫系统中的特化长寿的吞噬细

胞，是应对感染的首要反应者。巨噬细胞存在于大多数组织中，它们不仅启动对病原体的免疫反应和炎症反应，还在调节组织稳态以及组织修复和重塑中发挥关键作用[21]。组织中的巨噬细胞主要来源于循环单核细胞，这些单核细胞主要由骨髓中的造血干细胞衍生，也可以在胚胎发育过程中由接近胎肝、卵黄囊或背主动脉的胚胎区域生成。循环单核细胞以稳定状态或在炎症过程中迁移到各种组织中，然后分化为持久的组织特异性巨噬细胞，包括破骨细胞、小胶质细胞、组织细胞、Kupffer细胞和肺泡巨噬细胞。此外，不同信号分子的变化可以导致不同的表型分泌和巨噬细胞激活状态。

根据其功能和激活后的效果，TAMs可以分为两种亚型：经典激活的M1型巨噬细胞和替代激活的M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞通过自然免疫和适应性免疫反应，主要在T细胞1型招募、病原体抵抗和肿瘤杀伤中发挥作用[22]。此外，M1型TAMs通常由病原体、内毒素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子-α、T细胞1型细胞因子和干扰素-γ诱导。M2型TAMs通常由寄生虫或真菌、免疫复合物、凋亡细胞、巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-13、转化生长因子-β（TGF-β）和T细胞2型细胞激活[23]。M2型巨噬细胞根据其不同的刺激因素进一步分为4种亚型：M2a（由白细胞介素-4和白细胞介素-13激活）、M2b（由免疫复合物、Toll样受体配体和白细胞介素-1β激活）、M2c（由糖皮质激素、白细胞介素-10和TGF-β激活）和M2d（由白细胞介素-6和腺苷激活）[24]。值得注意的是，M1和M2的极化状态是可以改变的，它们可以相互转换，因此可以作为胃癌免疫治疗的潜在靶点[25]。

（二）TAMs与胃癌

TME的组成多样且复杂。肿瘤细胞周围的所有良性的间充质细胞，如成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞及各种免疫细胞，彼此相互作用，共同影响肿瘤的进展。TAMs通过分泌细胞外囊泡、细胞因子、趋化因子和蛋白质，与TME中的各种细胞相互作用，包括肿瘤细胞、T细胞、血管内皮细胞、癌症相关成纤维细胞和间充质干细胞，从而促进胃癌的进展[26]。

多项研究表明，肿瘤细胞可以通过分泌不同的化学信号来影响TAMs，从而构建最适合肿瘤细胞进展的微环境[27-30]。M1型TAMs通过分泌白细胞介素-24、C-C基序趋化因子配体（CCL）2和肿瘤坏死因子-α来抑制胃癌细胞的生存率，并增强细胞对化疗的敏感性[27]。相反，占主导地位的M2型TAMs通过分泌细胞外囊泡（如miR-21、miR-588、lncRNA CRNDE、circ 0008235和ApoE）、蛋白质（如MMP2和MMP9）、各种趋化因子（如CXCL5、CXCL8和CCL8）以及重编程代谢，发挥作用，从而促进细胞增殖和转移，使其对化疗药物产生耐药性，最终加剧胃癌的进展[28-30]。此外，M1型TAMs通过分泌肿瘤坏死因子-α来增强$CD8^+$ T细胞的免疫清除能力[27]。而M2型TAMs则通过增加TME中脂质的积累来抑制T细胞的功能，从而导致胃癌细胞的免疫逃逸[29]。此外，癌症相关成纤维细胞通过分泌IGFBP7和POSTN触发PI3K/Akt通路，诱导M2型TAMs的极化。M1和M2混合型TAMs还可以增加TME中白细胞介素-1β的分泌，增强癌症相关成纤维细胞的癌症促进作用，加速胃癌的进展[31]。此外，源自胃癌的间充质干细胞通过分泌白细胞介素-6和白细胞介素-8，激活JAK2/STAT3通路，增强M2型TAMs的极化。M2型TAMs还通过增加TME中血管内皮生长因子A、血管内皮生长因子D和TGF-β的含量，促进血管内皮细胞的生存，导致胃癌的快速生长和远处转移[32]。

三、TAMs与PD-1/PD-L1

（一）TAMs与免疫反应

T细胞在肿瘤组织中的浸润是抗肿瘤免疫的前提，而免疫抑制细胞则是免疫逃逸、免疫耐受的前提。TAMs作为实体瘤中含量最丰富的细胞类型之一，在肿瘤发生和进展中的关键作用之一是诱导免疫耐受。在确诊的癌症中，免疫耐受这一复杂过程涉及T淋巴细胞、巨噬细胞等多种细胞，PD-1和CTLA-4抑制性受体的配体也可能对此有一定作用[33]。这些抑制性配体通常在激活的免疫效应细胞如T细胞、B细胞和自然杀伤T细胞中上调，作为调控免疫反应强度的安全机制。PD-1和CTLA-4的配体（PD-L1、PD-L2和B7-1等）通过直接抑制T细胞受体和B细胞受体信号传导来抑制细胞毒性T细胞功能，调节其细胞周期[34]。PD-L1在包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞、非造血细胞及癌细胞的免疫细胞中持续表达，而PD-L2则主要在抗原呈递细胞中表达，由集落刺激因子-1、白细胞介素-4和干扰素-α诱导。PD-L1和PD-L2在TAMs及髓源抑制细胞中也被调控，其中PD-L1在炎症巨噬细胞上高表达，而PD-L2主要由白细胞介素-4诱导，表明它们在调节不同免疫反应中可能发挥不同功能[35]。

另外TAMs可以通过分泌各种细胞因子和代谢产物导致T细胞功能障碍和耗竭，并增加肿瘤细胞和其他免疫抑制细胞中PD-L1的表达。值得注意的是，有研究指出TAMs对TGF-β与前列腺素E2（PGE2）表达具有一定影响[36]。其中TGF-β已被证明通过抑制T细胞的激活和PD-L1的表达来影响PD-1/PD-L1抑制剂的治疗效果[37]。来自TAMs的TGF-β通过磷酸化和抑制线粒体呼吸作用，降低T细胞中干扰素-γ和颗粒酶B的表达水平，从而抑制T细胞活性。此外TGF-β的表达还与T细胞的浸润有关。TGF-β表达较高的肿瘤表现出较低的$CD8^+$ T细胞浸润。TGF-β也可以通过调节PD-L1表达来调节PD-1/PD-L1的功能。在乳腺癌等实体肿瘤中，TGF-β可以诱导肿瘤细胞中PD-L1的上调和肿瘤相关血管生成，这可能与肿瘤细胞中琥珀酸盐的积累有关[38]。TME中TGF-β水平的增加不仅促进了T细胞的排斥反应和调节性T细胞的积累，还阻止了T细胞1型效应表型的获得。此外，由于TME中的TGF-β起源于各种细胞[39]，还应注意这些细胞之间串扰引起的免疫抑制。PGE2可以通过增加PD-L1的表达来抑制T细胞的活化[40]。作为环氧合酶2（COX-2）的下游产物，TME中的PGE2水平受COX-2和微粒体PGE2合酶1（mPGES1）表达的调控。在膀胱癌中，TAMs可以通过COX-2/mPGES1/PGE2通路增加肿瘤细胞中PD-L1的表达[41]。同样，PGE2通过激活PI3K-AKT-mTOR通路上调卵巢癌细胞中的PD-L1表达[40]。此外，PGE2还能诱导Forkhead Box P3的表达，促进初始T细胞的分化为免疫抑制性调节性T细胞[42]。

（二）TAMs、PD-1/PD-L1与胃癌的免疫治疗

多项研究指出胃癌病人TAMs的浸润与PD-1/PD-L1的表达之间存在一定的相关性。Ju等[43]研究指出，在癌细胞中如果没有PD-L1表达，CD68细胞的浸润仅为42%。而当存在PD-L1表达时，CD68细胞的浸润为58%。因此，PD-L1的表达与CD68细胞的浸润呈正相关。此外，研究还表明，分化的TAMs可以诱导胃癌细胞中PD-L1的表达。Junttila等[44]研究发现，41%的胃癌病人存在高密度的Clever-1阳性巨噬细胞，48%的病人表现出高免疫细胞评分。此外，PD-L1 CPS与生存率未显示统计学关联（P=0.474）。PD-1阳性淋巴细胞（P=0.204）和Clever-1阳性巨噬细胞（P=0.428）的低密度和高密度之间也未观察到显著差异。值得注意的是，在高免疫细胞评分组中，高PD-L1、PD-1和Clever-1表达的病人预后不良，这凸显了免疫逃逸和免疫耐受在胃癌中的重要性。

此外，Huang等[45]研究发现，所有TAMs均表达PD-L1。表征为$CD68^+$、$CD206^+$表型的TAMs在所有胃癌病人中的PD-L1表达水平明显高于其他TAMs亚型。还有研究指出，TAMs的异质性与用于表征它们的各种标志物有关[42]。Harada等[46]研究显示，PD-L1阳性胃癌样本中$CD68^-$和$CD163^+$细胞的密度显著高于PD-L1阴性胃癌样本（$CD68^-$，P=0.000 2；$CD163^+$，P<0.000 1）。该项研究认为，M2型TAMs的浸润水平可以作为PD-L1表达的预测标志物，从而使M2型TAMs成为胃癌治疗的潜在靶点。Zhang等[47]研究显示，在高水平白细胞介素-10+TAMs浸润的样本中，PD-L1阳性细胞显著增加。这项研究的结果表明，PD-L1可能在促进胃癌中白细胞介素-10阳性TAMs的诱导中发挥作用。然而，还需要进一步研究以验证这一点。Ivanović等[48]研究发现，肿瘤细胞中PD-L1表达与TAMs的浸润之间存在联系。具体而言，PD-L1阳性胃癌样本中TAMs的比例比PD-L1阴性病例中观察到的水平高2.6倍。这些TAMs浸润的微小差异是否在免疫靶向/免疫逃逸中扮演关键角色，以及它们是否会影响免疫治疗效果，仍需进一步研究，目前尚无前瞻性的随机临床数据。

四、结语

胃癌的免疫治疗是一个复杂的、多步骤的、多因素的过程。PD-1/PD-L1抑制剂在胃癌免疫治疗中的效果往往会受到TME的影响，而TAMs是TME的重要组成部分，其极化受到多种信号通路和周围细胞的影响。TAMs与PD-1/PD-L1存在高度相关性，肿瘤细胞高表达PD-L1时，TAMs高水平浸润，而当肿瘤细胞低表达PD-L1时，TAMs也呈低水平浸润；同时TAMs也可以在其表面表达PD-L1，直接抑制T细胞。PD-L1的表达水平可以作为病人接受免疫检查点抑制剂治疗后结果的预测标志。目前，针对TAMs的治疗方法主要有两种，一种方法是清除TAMs，另一种方法是重新编程TAMs，使其可以杀死肿瘤。在最近的几项研究中，使用CCL2/CCR2拮抗剂清除TMAs证明可以提高PD-L1靶向抗体以及其他免疫检查点抑制剂的疗效[49-50]。目前还需要更多的临床研究来证明TAMs与胃癌病人PD-1/PD-L1免疫治疗效果的相关性。另外，寻找可能从TAMs靶向疗法中受益的亚群也

是至关重要，这还需后续研究进一步阐释，为胃癌免疫治疗提供新的方法和证据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.

[3] Wu HM, Deng M, Xue DW, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors for early and middle stage microsatellite high-instability and stable colorectal cancer: a review[J]. Int J Colorectal Dis, 2024, 39(1): 83. DOI: 10.1007/s00384-024-04654-3.

[4] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

[5] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. Nature, 2021, 600(7890): 727-730. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.

[6] Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 23): 5591-5596. DOI: 10.1242/jcs.116392.

[7] DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(6): 369-382. DOI: 10.1038/s41577-019-0127-6.

[8] Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 114: 206-221. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.010.

[9] 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.

[10] de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(7): 1156-1171. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.004.

[11] Kather JN, Halama N, Jaeger D. Genomics and emerging biomarkers for immunotherapy of colorectal cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(Pt 2): 189-197. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.02.010.

[12] Hu HB, Kang L, Zhang JW, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.

[13] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. Cell, 2017, 170(6): 1109-1119. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027.

[14] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061. DOI: 10.1200/JCO.19.03296.

[15] Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study[J]. EClinicalMedicine, 2023, 6(58): 101917. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101917.

[16] 凌佳音，韩涛，潘海邦. 纳武利尤单抗治疗晚期胃癌临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床，2020, 47(15): 792-797. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.496.

[17] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 717-726. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.

[18] Catenacci Daniel V, Wainberg Z, Fuchs Charles S, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28: iii153. DOI: 10.1093/annonc/mdx302.008.

[19] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10142): 123-133. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

[20] Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.

[21] Chen YL, Zhang XB. Pivotal regulators of tissue homeostasis and cancer: macrophages[J]. Exp Hematol Oncol, 2017, 6: 23. DOI: 10.1186/s40164-017-0083-4.

[22] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32(5): 593-604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.

[23] Huang X, Li Y, Fu MG, et al. Polarizing macrophages *in vitro*[J]. Methods Mol Biol, 2018; 1784: 119-126. DOI: 10.1007/978-1-4939-7837-3_12.

[24] Yao YL, Xu XH, Jin LP. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy[J]. Front Immunol, 2019, 10: 792. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00792.

[25] Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106

(2):345-358. DOI:10.1002/JLB.3RU1018-378RR.

[26] Miao L, Qi JJ, Zhao Q, et al. Targeting the STING pathway in tumor-associated macrophages regulates innate immune sensing of gastric cancer cells[J]. Theranostics, 2020, 10(2): 498-515. DOI:10.7150/thno.37745.

[27] Li T, Li BF, Sara A, et al. Docking protein-1 promotes inflammatory macrophage signaling in gastric cancer [J]. Oncoimmunology, 2019, 8(11): e1649961. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1649961.

[28] 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.

[29] 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.

[30] Yu DD, Chang ZW, Liu XL, et al. Macrophage-derived exosomes regulate gastric cancer cell oxaliplatin resistance by wrapping circ 0008253[J]. Cell Cycle, 2023, 22(6): 705-717. DOI:10.1080/15384101.2022.2146839.

[31] Li W, Zhao SL, Zheng P, et al. Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells regulate the M2 polarization of macrophages within gastric cancer microenvironment via JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(7): 728-736. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200106-00008.

[32] Qiu S, Xie L, Lu C, et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 296. DOI:10.1186/s13046-022-02499-8.

[33] Umakoshi M, Takahashi S, Itoh G, et al. Macrophage-mediated transfer of cancer-derived components to stromal cells contributes to establishment of a pro-tumor microenvironment [J]. Oncogene, 2019, 38(12): 2162-2176. DOI: 10.1038/s41388-018-0564-x.

[34] Palmieri EM, Menga A, Martín-Pérez R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis[J]. Cell Rep, 2017, 20(7): 1654-1666. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.

[35] Belai EB, de Oliveira CE, Gasparoto TH, et al. PD-1 blockage delays murine squamous cell carcinoma development [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2): 424-431. DOI: 10.1093/carcin/bgt305.

[36] Steitz AM, Steffes A, Finkernagel F, et al. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFBI) and tenascin C[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 249. DOI:10.1038/s41419-020-2438-8.

[37] Eduard Batlle, Joan Massagué. Transforming Growth Factor-β Signaling in Immunity and Cancer[J]. Immunity, 2019, 50(4): 924-940. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.024.

[38] Dimeloe S, Gubser P, Loeliger J, et al. Tumor-derived TGF-β inhibits mitochondrial respiration to suppress IFN-γ production by human $CD4^+$ T cells[J]. Sci Signal, 2019, 12(599): eaav3334. DOI:10.1126/scisignal.aav3334.

[39] Li LF, Yang L, Wang LP, et al. Impaired T cell function in malignant pleural effusion is caused by TGF-β derived predominantly from macrophages[J]. Int J Cancer, 2016, 139(10): 2261-2269. DOI:10.1002/ijc.30289.

[40] Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. Nature, 2018, 554(7693): 538-543. DOI: 10.1038/nature25492.

[41] Weigert A, Strack E, Snodgrass RG, et al. mPGES-1 and ALOX5/-15 in tumor-associated macrophages [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(2-3): 317-334. DOI: 10.1007/s10555-018-9731-3.

[42] Komura N, Mabuchi S, Shimura K, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in increasing cancer stem-like cells and promoting PD-L1 expression in epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12): 2477-2499. DOI: 10.1007/s00262-020-02628-2.

[43] Ju XL, Zhang H, Zhou ZD, et al. Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF-*a* signaling[J]. Exp Cell Res, 2020, 396(2): 112315. DOI:10.1016/j.yexcr.2020.112315.

[44] Junttila A, Helminen O, Väyrynen JP, et al. Immunophenotype based on inflammatory cells, PD-1/PD-L1 signalling pathway and M2 macrophages predicts survival in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2020, 123(11): 1625-1632. DOI:10.1038/s41416-020-01053-7.

[45] Huang YK, Wang MY, Sun Y, et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3928. DOI:10.1038/s41467-019-11788-4.

[46] Harada K, Dong X, Estrella JS, et al. Tumor-associated macrophage infiltration is highly associated with PD-L1 expression in gastric adenocarcinoma [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 31-40. DOI: 10.1007/s10120-017-0760-3.

[47] Zhang HY, Li RC, Cao YF, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in intratumoral IL-10-producing macrophages enriched gastric cancer patients[J]. Ann Surg, 2022, 275(4): e626-e635. DOI:10.1097/SLA.0000000000004037.

[48] Ivanović T, Božić D, Benzon B, et al. Histological type, cytotoxic T cells and macrophages in the tumor microenvironment affect the PD-L1 status of gastric cancer[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 709. DOI:10.3390/biomedicines11030709.

[49] Flores-Toro JA, Luo DF, Gopinath A, et al. CCR2 inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(2): 1129-1138. DOI:10.1073/pnas.1910856117.

[50] Tu MM, Abdel-Hafiz HA, Jones RT, et al. Inhibition of the CCL2 receptor, CCR2, enhances tumor response to immune checkpoint therapy[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 720. DOI: 10.1038/s42003-020-01441-y.

(收稿日期:2024-07-18)