M2 型巨噬细胞与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的研究进展

李捷凯　周永明

摘　要　弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B - cell lymphoma,DLBCL)是一种高异质性且具有侵袭性的疾病,尽管目前标准治疗下 DLBCL 已成为可治愈的肿瘤疾病之一,但仍有部分患者存在耐药或复发,预后不佳。近年来,大量研究表明 M2 型巨噬细胞即肿瘤相关巨噬细胞(tumor - associated macrophages,TAMs)与 DLBCL 患者的临床状况和生存状况相关。TAMs 是肿瘤微环境的组成成分之一,对肿瘤细胞的发生、增殖、转移和存活至关重要。本文就 M2 型巨噬细胞与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后关系的研究进展做一综述。

关键词　巨噬细胞　弥漫性大 B 细胞淋巴瘤　预后　肿瘤微环境

中图分类号　R559　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.005

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是世界范围内最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,约占不同地理区域所有病例的 30% ~40%[1]。DLBCL 患者的标准疗法是利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松(R - CHOP)方案,使用该方案约 60% ~70% 的 DLBCL 患者可以治愈,但仍有部分患者会复发,甚至存在少许患者对 R - CHOP 治疗无效的现象。因此对于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后及生存状况等相关研究一直是抗肿瘤研究的重点之一。肿瘤相关的微环境在不同类型肿瘤的发生、发展中起着至关重要的作用,肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境中的主要成分,它与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床状况和生存状况有关,巨噬细胞在体内主要分为 M1 型(主要表达 CD68 和 HLA - DR)和 M2 型(同时表达 CD68 和 CD163),前者称经典活化的巨噬细胞,起到抑制肿瘤生长的作用;而后者称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),则通过促进血管增生,协助肿瘤转移和免疫抑制来促使肿瘤细胞的生长和耐药性[2]。有研究发现即使在利妥昔单抗时代,M2 型巨噬细胞数量增加也与 DLBCL 患者的预后密切相关[3]。本文就 M2 型巨噬细胞在细胞外基质、促进血管增生、影响免疫微环境等方面影响弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的相关研究进展做一综述。

一、重塑细胞外基质

1. Legumain:Legumain 是一种天冬酰胺基内肽酶,属于半胱氨酸蛋白酶 C13 家族中的一员[4]。越来越多的数据已经证明了豆荚蛋白在多种肿瘤类型中的表达,提示其在肿瘤进展中的作用,尤其是对细胞外基质有着调节作用。研究发现,TAMs 表达大量的豆荚蛋白,一种抗豆荚蛋白的疫苗或抑制剂可显著消除 TAMs,从而抑制鼠类肿瘤模型中的肿瘤生长和转移[5]。Shen 等[6]在 OCI - Ly3 异种移植小鼠模型研究中通过对 CD206 与 Legumain 的共同标记证明了 Legumain 在 DLBCL 的肿瘤微环境中过表达,研究发现,因 TAMs 中 Legumain 过度表达,导致细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的主要成分纤维蛋白和胶原蛋白 Ⅰ 分解代谢,进而起到重塑细胞外基质的作用。此外 Legumain 的过度表达还会刺激血管再生,新血管形成是肿瘤进展期间的关键过程,而 Legumain 抑制剂的使用则可以限制肿瘤的扩展,ECM 的重建与血管再生。随着对 Legumain 作用机制的进一步研究,Legumain 很有可能成为潜在预后指标,而给予 Legumain 抑制剂可能将成为一种优化 DLBCL 治疗、改善患者预后的潜在方法。

2. 基质金属蛋白酶 -9 与可溶性白介素 2 受体:可溶性白细胞介素 2 受体(SIL - 2R)是一种可溶性形式的 IL - 2R,较高的血清 SIL - 2R 水平与某些形式的淋巴瘤的不良预后相关,例如成人 T 细胞白血

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81673939);上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目(SHGZS - 2017019);上海中医药大学名老中医药专家学术经验研究工作室建设项目(SZYMZYGZS4018)

作者单位:200437　上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

通讯作者:周永明,教授,博士生导师,电子信箱:yongmingz123@163.com

病/淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外周血T细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤[7]。Umino等[8]对97例处于复发或难治阶段DLBCL患者的数据进行回顾性分析发现化疗后6个月内疾病进展的复发或难治阶段患者的SIL-2R(这个阶段的可溶性白细胞介素2受体简称"r/r SIL-2R")的最佳临界值为861U/ml,高r/r SIL-2R组的生存率明显低于低r/r SIL-2R组,在多变量分析中,r/r sIL-2R与较低的1年无事件生存率(EFS)和总体生存率(OS)之间存在独立的显著相关性。

基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是MMP家族中的一员,具有裂解白介素2受体链的能力,它可以切断IL-2R的α链使得SIL-2R的浓度增加。已有研究发现肿瘤微环境细胞的基因表达谱,TAMs的表型存在基质金属蛋白酶(MMP)的过表达,DLBCL肿瘤组织中的MMP-9主要由TAMs产生并分泌[9]。MMP-9可以裂解许多细胞外基质(ECM)蛋白如Ⅰ型胶原纤维蛋白来调节ECM重塑,对肿瘤的侵袭、转移产生正面影响,最终导致患者对治疗的耐药或疾病复发[10]。SIL-2R是T淋巴细胞淋巴瘤/白血病的常用检测指标之一,该指标对于一些难治性或复发的DLBCL患者同样可以起到预测作用。MMP-9与SIL-2R之间的关系及其对细胞外基质的重塑可以为新一代的靶向药物提供方向,希望通过进一步研究能研发出干扰MMP-9合成与分泌的新药来改善患者的预后。

二、新血管增生

1. 血管内皮生长因子:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),又称血管通透因子(vascular permeability factor, VPF),是一种高度特异的促血管内皮细胞生长因子,具有改善血管通透性,导致细胞外基质变性及血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。巨噬细胞在炎性反应、组织愈合和缺氧的病理状态下合成并分泌高水平的血管内皮生长因子。TAMs通过分泌高水平的VEGF促进血管内皮细胞生长,增加肿瘤微环境中的微血管密度来促进DLBCL的进展。Duletić-Načinović等[11]通过测定67例接受标准化学免疫治疗之前新诊断的DLBCL患者及30例健康人血清中的血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPEN)和巨噬细胞趋化蛋白(MCP-1)的血清水平,与对照组比较发现,未经治疗的患者3种细胞因子的血清水平均显著升高。此外单变量分析中,OPN和VEGF的升高及3种细胞因子的同时升高是预测存活率低的重要指标;多变量回归分析中,OPN和VEGF的升高是预测最差生存率的最佳参数子集之一。目前已有贝伐珠单抗这类抗血管生成药物的问世,通过应用其抑制血管内皮生长因子的作用来治疗各种容易转移的癌症,从抑制血管再生角度而言相信对于难治性或复发的DLBCL患者可以成为一种辅助性治疗,希望在进行更多临床试验后应用于实践,从而改善患者的预后及生存状况。

2. 微血管密度:细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是多细胞有机体中细胞周围由多种大分子组成的复杂网络,主要由5类物质组成,即胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖及氨基聚糖,通过信号转导系统影响细胞的形状、代谢、功能、迁移、增殖、分化。因此对肿瘤的发生、发展和转移起到重要作用[12]。根据细胞外基质基因表达谱的不同可将其分为1型与2型基质,前者主要反映了细胞基质沉积和组织细胞浸润,后者主要反映了微血管密度(microvessel density, MVD)和血管生成[13]。Shahini等[14]观察到弥漫性大B细胞2型基质表达相对高的淋巴瘤与肿瘤血管密度增加和不良预后相关,并发现不论患者是接受伴有利妥昔单抗的标准治疗还是CHOP治疗,2型基质基因高表达的患者存在预后较差现象。吴金锟等[15]通过研究M2型巨噬细胞表达的CD68与微血管密度之间的关系发现CD68与微血管密度高表达呈正相关。TAMs可以通过提高VEGF水平促进血管内皮细胞生长,来增加肿瘤微环境的微血管密度,改善肿瘤组织的供血供氧情况,进而导致DLBCL肿瘤细胞的转移与浸润。

三、影响免疫微环境

1. 程序性细胞死亡受体1/程序性细胞死亡配体1信号通路:程序性细胞死亡配体1(PD-L1),是B7受体家族的成员,是一种在T细胞表面表达的抑制性受体,与其同源受体PD-1结合后会转导抑制信号,从而抑制周围组织活化T细胞的增殖,抑制宿主抗肿瘤反应,进而为肿瘤创造一个免疫抑制的环境,最终导致肿瘤进展和患者预后不良。Kiyasu等[16]通过对DLBCL活检样本进行PD-L1/PAX5双重免疫染色并研究发现PD-1和PD-L1阳性的患者与患者的生存率显著相关,多变量分析表明PD-1表达是OS的预后独立因素,PD-L1表达与DLBCL患者较差的临床预后相关($P=0.049$)。此外,与PD-L1(-)DLBCL患者比较,PD-L1(+)DLBCL患者的总生存期较差。

通过对 CD68 与 PD－L1 进行标记,有研究者发现在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中,主要是 TAMs 在表达 PD－L1,同时也有少量肿瘤细胞在表达 PD－L1[17]。因此,PD－1/PD－L1 途径也可能促进 DLBCL 肿瘤细胞的增殖,这也许是治疗 DLBCL 患者的一种新思路。TAMs 与肿瘤细胞通过共同表达 PD－L1,为肿瘤提供了免疫抑制的微环境,抑制免疫监视,促使瘤细胞的逃逸,影响患者预后。目前已有抗 PD－1 单抗靶向药物 Nivolumab 的问世,在复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤的治疗中取得显著的临床疗效[2]。相信通过进一步研究及更多临床试验后,抗 PD－1/PD－L1 的药物也能应用到复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者身上,改善预后与生存状况。

2. 人白细胞抗原－DR:人白细胞抗原(HLA)－DR 是Ⅱ类主要组织相容性复合体(MHC)蛋白之一,与抗原递呈有关,可以帮助宿主免疫系统识别和攻击肿瘤细胞。因此,肿瘤细胞表面丧失 HLA－DR 的表达削弱宿主免疫系统对瘤细胞的识别与攻击,营造一个免疫抑制微环境,使这些肿瘤细胞可以存活。据报道,有研究者发现 HLA－DR 表达丧失与 DLBCL 患者的预后不良相关。Higashi 等[18]为了进一步评估 HLA－DR 表达缺失对 DLBCL 患者生存的影响,通过多变量回归分析发现 HLA－DR 表达的丧失是生存的独立预后因素。此外他们还通过HLA－DR 在淋巴瘤中的免疫组织化学表达发现 DLBCL 中 HLA－DR 表达的丧失降低了肿瘤微环境中辅助 T 细胞的比例,这可能有助于肿瘤细胞逃避免疫监视。TAMs 与 HLA－DR 之间是存在一定关系的,TAMs 会下调 MHC Ⅱ类表达,进而影响到 HLA－DR 的表达。以上研究表明 TAMs 可能通过下调 MHC Ⅱ类蛋白的表达促使肿瘤细胞免疫逃逸,相反肿瘤细胞上 HLA－DR 的高表达会抑制巨噬细胞介导的肿瘤发展。故而可以推测通过免疫靶向 TAMs 可能有益于 HLA－DR 表达异常的患者。

3. 白细胞介素－27/STAT3 信号通路:白细胞介素 27(interleukin－27,IL－27)是异二聚体细胞因子家族的成员,在促炎与抗炎相关的免疫应答中起到多重作用,尽管小鼠实验的诸多证据表明 IL－27 具有有效的抗肿瘤活性,但它就像一把双刃剑,增加 IL－10 的产生及程序性死亡配体 1 的表达、也有增强肿瘤生长转移的作用。Horlad 等[19]研究发现淋巴瘤病理组织中,IL－27 通过 STAT3 激活诱导巨噬细胞上 PD－L1 的表达进而抑制机体免疫能力。因此,通过 IL－27 异二聚体肿瘤细胞及 M2 型巨噬细胞能够共同创造一个免疫抑制微环境,促进 DLBCL 的进展。尽管 IL－27 既有抗肿瘤作用又有促进肿瘤生长的作用,但这预示着 IL－27 在 DLBCL 中的作用机制尚需进一步研究,白细胞介素 27/STAT3 信号通路对 DLBCL 患者预后治疗研究也十分重要,可能是淋巴瘤患者免疫治疗的靶标。

四、其他影响方面

1. CAR T 细胞治疗:专门针对 CAR T 细胞在治疗各种血液系统恶性肿瘤(尤其是 B－NHL)方面显示出明显的功效。Yan 等[20]研究发现,巨噬细胞的数量与极化状态有助于免疫抑制微环境的出现和 T 细胞反应的抑制。同时,巨噬细胞可能会产生不利的微环境,减轻 CAR T 细胞反应,因此,影响巨噬细胞的极化与数量可以改善 B－NHL 患者的 CAR T 细胞治疗的临床疗效,改善患者预后。肿瘤微环境的组成对 CAR T 细胞治疗的临床疗效密切相关。相信通过靶向 TAM 及其他免疫抑制因子并进行干预来调节肿瘤微环境可能具有使 CAR T 细胞治疗更持久、疗效更好的潜力。

2. 绝对单核细胞计数及炎性细胞因子:即使在利妥昔单抗的时代,TAM 表面高表达 CD68 或 CD163 的患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)也分别比 CD68 或 CD163 低表达的患者差。此外,Li 等[21]研究发现,TAM 与外周绝对单核细胞计数之间呈正相关,由此推论单核细胞从外周血被募集到肿瘤微环境后分化成巨噬细胞,通过极化成为 M2 型巨噬细胞,从而导致疾病进展。单核细胞及其后代促进肿瘤生长和血管生成,并参与抑制宿主抗肿瘤免疫。越来越多的研究发现,在许多实体瘤中包括 DLBCL,外周单核细胞升高是不利的预后因素。之前便有报道,接受标准 R－CHOP 治疗的 DLBCL 患者的外周绝对单核细胞计数在诊断时可预测患者的预后,首次复发时绝对单核细胞计数升高是复发性或难治性 DLBCL 患者生存的不良预后因素,而且标准 R－CHOP 治疗后随访期间进行的绝对单核细胞计数升高是预测 DLBCL 复发的危险因素。除了绝对单核细胞计数,有研究者发现细胞因子可以调节巨噬细胞向 M2 表型转化进而调节肠道炎症,还可通过测定外周血炎性细胞因子的浓度来预测 DLBCL 患者的生存。研究者通过筛选表达与 DLBCL 患者存活率相关的炎性基因,以此建立了独立于 IPI 评分的预测模型。因此,即使在 IPI 低评分组也可以识别出高危人群的 5 年

生存率。

3. miR－155：miR－155 是一种 microRNA，是致癌开始时诱导 M1 巨噬细胞，募集炎性细胞和抗肿瘤反应所必需的，通常在 B 细胞淋巴增生性疾病中过表达。EB 病毒感染是第一个检测到 microRNA 表达的病毒，EB 病毒感染也可能有助于改变 B 细胞淋巴瘤中的 microRNA 水平[2]。EB 病毒通过诱导感染的 B 细胞分泌免疫抑制细胞因子如 IL－10 和 TGF－β，直接影响巨噬细胞向 M2 型极化。研究者在研究中对 50 岁以上且无免疫抑制的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者中的巨噬细胞浸润和 miR－155 表达进行比较，发现未感染 EB 病毒的 DLBCL 中，miR－155 的过表达与 M2 型巨噬细胞极化降低有关，在感染 EB 病毒的 DLBCL 中情况则相反。Zonari 报道巨噬细胞中 miR－155 的不足会导致 M1 型巨噬细胞极化受损，而分化为 M2 型巨噬细胞。通过以上研究可以知晓，调节 miR－155 的表达或预防和重新编程免疫调节和巨噬细胞极化的治疗策略可以辅助标准治疗，这可能是治疗 EBV＋DLBCL 的新方法。

4. 细胞外囊泡：几乎所有细胞都分泌细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs），它们包含蛋白质、脂质和核酸，充当细胞间通信和分子转移的介质。在肿瘤中，EVs 来自癌细胞，免疫细胞以及其他非免疫宿主细胞，是肿瘤微环境的关键组成部分。不同来源的 EVs 在肿瘤免疫中起着不同的作用，影响着肿瘤的增殖、转移及其对治疗的耐药性。研究发现，DLBCL 衍生的 EVs 可以通过增加 PGC－1β 蛋白的表达来调节氧化代谢，促进抗炎活化的巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化来调节肿瘤微环境，从而加速肿瘤的进展。可想而知，早期对 PGC－1β 蛋白进行检测对筛选出预后不良的 DLBCL 患者是有帮助的。而且针对细胞外囊泡或 PGC－1β 进行靶向治疗也许是将成为治疗 DLBCL 的新思路。

五、展　　望

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是最常见的非霍奇金淋巴瘤，是一种高度异质且有侵袭性疾病。当前的标准疗法是 R－CHOP 治疗，尽管在利妥昔单抗的时代，DLBCL 逐渐成为一种可治愈性疾病，但仍有部分患者存在复发、耐药的情况，导致最终预后不良。研究者通过基因检测发现 DLBCL 患者的生存不仅与肿瘤本身相关，与肿瘤微环境同样密不可分。巨噬细胞是微环境中重要的免疫细胞，通过表达 Legumain 蛋白、分泌 MMP－9 并影响 SIL－2R 浓度重塑细胞外基质；通过分泌高水平血管内皮生长因子影响微血管密度并促进血管再生、通过 PD－1/PD－L1 信号通路与 HLA－DR 影响免疫微环境、协助免疫逃逸等方面影响着 DLBCL 的发生、发展、转移及患者的预后。

综上所述，通过了解 TAMs 与 DLBCL 患者预后之间的联系及对相关机制的研究，可以为判断患者的预后及治疗找到新思路新方法，探索更便捷更有指向性的预后指标和新的治疗靶点，为临床试验提供坚实理论基础。希望可以通过不断发现的新机制以及对 TAMs 的表型研究、精准标记 TAMs 方面做深入研究，不但能协助早期识别易复发或难治的患者并提供针对性治疗，还能研发新靶向药物，为 DLBCL 患者带来福音。

参考文献

1 Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B－cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74－87

2 黄伟民. 肿瘤相关巨噬细胞对弥漫大 B 细胞淋巴瘤作用机制的研究进展[D]. 广州：南方医科大学，2018

3 Nam SJ, Kim S, Kwon D, *et al*. Prognostic implications of tumor－infiltrating macrophages, M2 macrophages, regulatory T－cells, and indoleamine 2, 3－dioxygenase－positive cells in primary diffuse large B－cell lymphoma of the central nervous system[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(7): e1442164

4 Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, *et al*. Role of tumor－associated macrophages in hematological malignancies[J]. Pathol Int, 2015, 65(4): 170－176

5 Lin Y, Wei C, Liu Y, *et al*. Selective ablation of tumor－associated macrophages suppresses metastasis and angiogenesis[J]. Cancer Sci, 2013, 104(9): 1217－1225

6 Shen L, Li H, Shi Y, *et al*. M2 tumour－associated macrophages contribute to tumour progression via legumain remodelling the extracellular matrix in diffuse large B cell lymphoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30347

7 Kawaguchi Y, Nakamaki T, Abe M, *et al*. Association of soluble interleukin－2 receptor and C－reactive protein with the efficacy of bendamustine salvage treatment for indolent lymphomas and mantle cell lymphoma[J]. Acta Haematol, 2018, 139(1): 12－18

8 Umino K, Fujiwara SI, Ikeda T, *et al*. Impact of the soluble interleukin－2 receptor level in the relapsed or refractory phase on the clinical outcome of patients with diffuse large B－cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(8): 1926－1933

9 Cioroianu AI, Stinga PI, Sticlaru L, *et al*. Tumor microenvironment in diffuse large B－Cell lymphoma: role and prognosis[J]. Anal Cell Pathol(Amst), 2019, 2019: 8586354

10 Yoshida N, Oda M, Kuroda Y, *et al*. Clinical significance of sIL－2R levels in B－cell lymphomas[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78730

11 Duletić－Načinović A, Gačić V, Valković T, *et al*. Concurrent elevations of VEGF, osteopontin and MCP－1 serum levels are independent predictors of survival in patients with diffuse large B－Cell lymphoma[J]. Acta Haematol, 2016, 136(1): 52－61

12 Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3028
13 Lenz G, Wright G, Dave SS, *et al*. Stromal gene signatures in large - B - cell lymphomas[J]. N Engl J Med, 2008, 359(22): 2313 - 2323
14 Shahini L, Gašparov S, Petruševska G, *et al*. Clinical significance of VEGF - A and microvessel density in diffuse large B - cell lymphoma and low - Grade follicular lymphoma[J]. Acta Clin Croat, 2017, 56(4): 588 - 593
15 吴金锟，马树沛，孙玲玲，等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤微环境中 CD68 表达与微血管密度的关系及意义[J]. 临床血液学杂志，2019，2：193 - 196
16 Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, *et al*. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B - cell lymphoma[J]. Blood, 2015, 126(19): 2193 - 2201
17 Kwon D, Kim S, Kim PJ, *et al*. Clinicopathological analysis of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas[J]. Histopathology, 2016, 68(7): 1079 - 1089
18 Higashi M, Tokuhira M, Fujino S, *et al*. Loss of HLA - DR expression is related to tumor microenvironment and predicts adverse outcome in diffuse large B - cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(1): 161 - 166
19 Horlad H, Ma C, Yano H, *et al*. An IL - 27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands(PD - L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(11): 1696 - 1704
20 Yan ZX, Li L, Wang W, *et al*. Clinical efficacy and tumor microenvironment influence in a dose - Escalation study of anti - CD19 chimeric antigen receptor T cells in refractory B - cell non - Hodgkin's lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 6995 - 7003
21 Li YL, Gu KS, Pan YY, *et al*. The lower peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio assessed during routine follow - up after standard first - line chemotherapy is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B - cell lymphoma[J]. Leuk Res, 2014, 38(3): 323 - 328

（收稿日期：2020 - 03 - 28）
（修回日期：2020 - 04 - 26）

（上接第 14 页）

5 Engblom C, Pfirschke C, Pittet MJ. The role of myeloid cells in cancer therapies[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 447 - 462
6 Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression[J]. Genes Dev, 2018, 32(19 - 20): 1267 - 1284
7 Jiang YZ, Ma D, Suo C, *et al*. Genomic and transcriptomic landscape of triple - negative breast cancers: subtypes and treatment strategies[J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 428 - 440
8 刘娟，郑唯强. AR 和 SKP2 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志，2019，48(8)：20 - 26
9 Ramón Y Cajal S, Sesé M, Capdevila C, *et al*. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities[J]. J Mol Med(Berl), 2020, 98(2): 161 - 177
10 Gruosso T, Gigoux M, Manem VSK, *et al*. Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple - negative breast cancers[J]. J Clin Invest, 2019, 129(4): 1785 - 1800
11 Jiang X, Wang J, Deng X, *et al*. Role of the tumor microenvironment in PD - L1/PD - 1 - mediated tumor immune escape[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 10
12 Tan AHY, Tu W, McCuaig R, *et al*. Lysine - specific histone demethylase 1A regulates macrophage polarization and checkpoint molecules in the tumor microenvironment of triple - negative breast cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1351
13 Liubomirski Y, Lerrer S, Meshel T, *et al*. Notch - mediated tumor - stroma - inflammation networks promote invasive properties and CXCL8 expression in triple - negative breast cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 804
14 Costa A, Kieffer Y, Scholer - Dahirel A, *et al*. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(3): 463 - 479
15 Maishi N, Hida K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis[J]. Cancer Sci, 2017, 108(10): 1921 - 1926
16 Wu Q, Li B, Li Z, *et al*. Cancer - associated adipocytes: key players in breast cancer progression[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 95
17 Roma - Rodrigues C, Mendes R, Baptista VP, *et al*. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 840
18 Li F, Kitajima S, Kohno S, *et al*. Retinoblastoma inactivation induces a protumoral microenvironment via enhanced CCL2 secretion[J]. Cancer Res, 2019, 79(15): 3903 - 3915
19 Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2018, 175(2): 313 - 326
20 杨云松，江一舟，胡欣，等. 乳腺肿瘤微环境靶向治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志，2019，12：977 - 984
21 Clift R, Souratha J, Garrovillo SA, *et al*. Remodeling the tumor microenvironment sensitizes breast tumors to anti - programmed death - ligand 1 immunotherapy[J]. Cancer Res, 2019, 79(16): 4149 - 4159
22 Stiff A, Trikha P, Wesolowski R, *et al*. Myeloid - derived suppressor cells express bruton's tyrosine kinase and can be depleted in tumor - bearing hosts by ibrutinib treatment[J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2125 - 2136
23 Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - repositioned drug combinations[J]. Cancer Lett, 2018, 433: 53 - 64
24 Truffi M, Mazzucchelli S, Bonizzi A, *et al*. Nano - strategies to target breast cancer - associated fibroblasts: rearranging the tumor microenvironment to achieve antitumor efficacy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1263

（收稿日期：2020 - 03 - 08）
（修回日期：2020 - 03 - 21）