

宫颈癌肿瘤相关巨噬细胞的研究进展

彭思可 蔡 晶 张 媛

摘 要 宫颈癌是世界范围内第2常见的妇科恶性肿瘤,且发生率逐年上升。循环单核细胞由多种分子诱导招募至肿瘤微环境中,并分化为M1型和M2型肿瘤相关巨噬细胞,参与宫颈癌的肿瘤免疫和免疫逃避。不同表型的巨噬细胞在肿瘤微环境中起的作用各不相同。本文将对巨噬细胞的来源和分类、参与宫颈癌 TAMs 形成和活化的分子、巨噬细胞的生物学标志物、TAMs 上 PD-1 的表达情况以及在 CC 研究中针对 TAMs 治疗的研究现状展开综述。

关键词 宫颈癌 肿瘤相关巨噬细胞 PD-1 治疗

中图分类号 R711.74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.005

宫颈癌(cervical cancer, CC)是世界范围内第2常见的女性生殖道恶性肿瘤,发生率逐年上升,发病年龄趋于年轻化。尽管宫颈癌疫苗、根治性手术和放疗已广泛用于预防和治疗宫颈癌,但全球每年仍有50多万新增病例^[1]。耐药、复发和转移是病死率高的主要原因,这与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)有关。TME 主要由肿瘤细胞、骨髓源性细胞和宿主间质细胞组成,它们相互作用,形成免疫抑制微环境,从而促进肿瘤进展^[2]。众多研究表明,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)在宫颈癌进展中起关键作用,并在肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成、免疫抑制等方面与不良预后相关。本文将对巨噬细胞的来源和分类、宫颈癌中参与 TAMs 形成和活化的分子、巨噬细胞的生物学标志物、TAMs 上 PD-1 的表达情况以及在 CC 研究中针对 TAMs 治疗的研究现状展开综述。

一、巨噬细胞的来源与分类

1. 组织驻留巨噬细胞:参与宫颈癌病理生理过程的巨噬细胞有两种:组织驻留巨噬细胞和浸润巨噬细胞。在胚胎器官发育过程中,来自卵黄囊和胎儿肝前体细胞的巨噬细胞驻留在正常、未受伤或发炎组织的上皮内或上皮上^[3]。这些巨噬细胞作为常驻的、自我维持的群体存留至成年。出生后,骨髓或脾脏来源的单核细胞可在损伤、感染或炎症反应后补充组织驻留的巨噬细胞。组织驻留的巨噬细胞被认为是分化

的单核细胞,其驻扎在组织中执行免疫哨兵和维持稳态的功能。然而,组织驻留的巨噬细胞并不是一个同质群体,而是一组具有相似功能和表型的细胞。目前已有研究证明,组织环境本身是巨噬细胞表型的主要控制因子,并且可以影响巨噬细胞许多基因的表达,而不受其来源的影响^[4]。这些巨噬细胞在调节代谢和介导免疫炎症反应中发挥重要作用。骨破骨细胞、脑小胶质细胞、肝脏中的库普弗细胞和肺泡巨噬细胞具有共同的功能,但也高度适应于它们的器官特异性用途^[5]。

2. 浸润巨噬细胞:与组织驻留巨噬细胞不同,浸润巨噬细胞来源于骨髓,它们的寿命相对较短,需要从循环单核细胞中不断补充。循环单核细胞被多种炎症介质招募到肿瘤、炎症或感染组织中,从而获得浸润巨噬细胞的特性。与组织驻留巨噬细胞相似,浸润巨噬细胞可以感知局部环境的变化,并分化为特异性巨噬细胞群,促进组织稳态、免疫和炎症。肿瘤免疫抑制微环境破坏了新招募单核细胞的正常生理功能(抗原递呈和细胞毒性功能),使其分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)。组织中单核细胞来源的巨噬细胞在经历生长因子、代谢需求、局部氧张力、组织细胞和基质等各种因素的影响后往往具有高度的异质性^[5]。浸润巨噬细胞主要分为M1型和M2型。Th1细胞因子IFN- γ 、IL-2、IL-3、IL-12、TNF- α 、细菌成分如脂多糖和Toll样受体(TLR)激动剂等可诱导M1型巨噬细胞的极化^[6]。M1型巨噬细胞分泌促炎性细胞因子,如IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、iNOS、TNF- α 、CXCL-9和CXCL-10等,并表达主要组织相容性复合体I类(MHCI)和II类(MHCII)分子^[7]。因此,M1型巨噬细胞参与炎症反应和抗肿瘤

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82072891)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科

通讯作者:张媛,教授,硕士生导师,电子信箱:yuanzhang75@126.com

免疫。相反,M2 型巨噬细胞由 Th2 细胞因子 IL-4、IL-10、IL-13、TNF- α 、TGF- β 、GM-CSF、免疫复合物和 TLRs 等诱导形成,分泌多种抗炎性细胞因子,如 IL-4、IL-13、IL-10、TGF- β 、维生素 D₃、糖皮质激素和精氨酸酶 1 等,发挥抗炎和促肿瘤活性^[6,8]。巨噬细胞可以同时具有杀瘤和致癌的特性,这取决于细胞类型和信号微环境。在癌症背景下,M1 型可通过细胞毒性和吞噬作用发挥杀伤肿瘤作用。而 M2 型与不良预后相关,其血管生成和免疫抑制功能促进肿瘤生长。

二、TAMs 的形成

肿瘤组织间质中的巨噬细胞增殖形成 TAMs 的一部分,循环单核细胞的招募也是 TAMs 积累的必要条件。来自肿瘤和宿主细胞的信号共同形成了 TAMs 的功能表型。在 CC 中,TAMs 的形成主要与肿瘤源性分子、T 细胞源性分子、精浆源性分子、厌氧微环境和其他来源的分子有关^[8]。

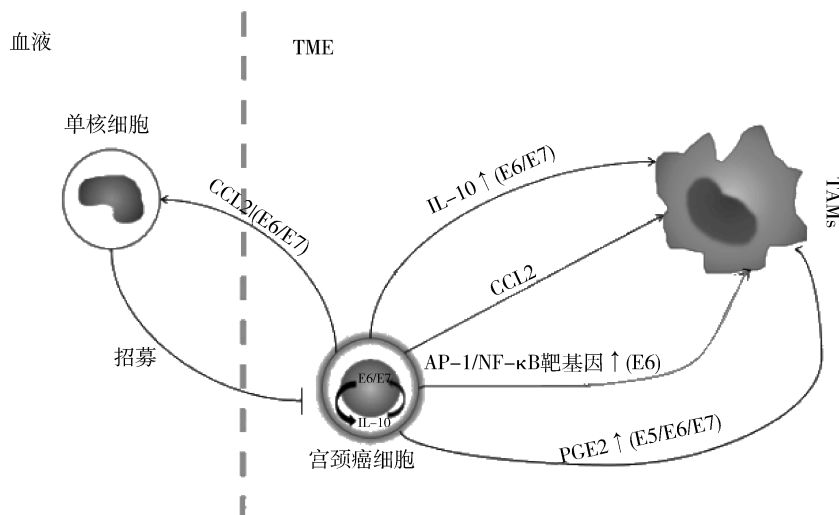
1. 肿瘤源性分子:TAMs 的形成与肿瘤及肿瘤源性分子关系密切。Colegia 等^[9]研究证明了肿瘤细胞产生的乳酸,作为有氧或无氧糖酵解的副产品,可以诱导血管内皮生长因子的表达和肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型分化,并对肿瘤细胞与巨噬细胞之间的信号传递具有重要意义。此外,有研究发现,用宫颈癌细胞的上清液培养单核细胞时,其趋化、吞噬和调节 T 细胞增殖的功能被显著抑制,且 M1 型巨噬细胞出现 M2 型特征,CD163、TLR-3、TLR-7、TLR-9 和 IL-10 等的表达也上调^[10]。核磷脂蛋白 β 1 (karyopherin β 1) 是一种核导入蛋白,参与转运含有核定位序列的蛋白。如图 1 所示,转录因子 NF- κ B 和 AP-1 通过启动与炎症和癌细胞生物学相关的多种因子的表达,调控 TAMs 的分化^[11]。抑制 HeLa 细胞 karyopherin β 1 的表达可降低 NF- κ B 和 AP-1 的转录活性,减少宫颈癌细胞的迁移和侵袭^[12]。Th2 细胞分泌的细胞因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、GM-CSF 等也是 NF- κ B 和 AP-1 的靶向基因,而这些细胞因子可诱导巨噬细胞 M2 型分化^[6]。这些结果提示 karyopherin β 1 可能参与诱导 M2 型巨噬细胞分化。

CCR2-CCL2 通路是肿瘤中单核细胞募集和功能定位的重要决定因素。趋化因子 CCL2 可以影响巨噬细胞的极化程度,因为 CCL2 增强了脂多糖诱导的 IL-10 的产生,而 CCL2 的阻断可致人巨噬细胞 M1 型分化相关基因和细胞因子的表达增强,M2 型相关标记的表达减少^[12,13]。CC 细胞中 CCL2 mRNA 表

达水平与 TAMs 数量呈正相关^[13]。宫颈癌进展与血清中粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平升高有关。研究表明,CC 细胞表达 GM-CSF 的水平与 TAMs 的数量呈正相关,且 GM-CSF 可以激活 TAMs 释放促肿瘤因子^[14]。IL-10 可由多种细胞产生,包括 HPV 转化的宫颈癌细胞。IL-10 可通过上调 IL-4R α 和 IL-4R 依赖性精氨酸酶 1 的表达来促进巨噬细胞 M2 型活化。此外,IL-10 可促进精氨酸酶在脂多糖中的表达,使巨噬细胞发挥免疫抑制功能^[15]。

癌蛋白可促进细胞中参与 TAMs 形成的分子的产生。研究数据表明,HPV 感染后,HPV E2、E6、E7 蛋白可促进 IL-10 的表达,而 IL-10 又会刺激 HPV E6 和 E7 的表达^[16]。IL-10 参与细胞向 M2 型巨噬细胞的分化,而 M2 型巨噬细胞表达高水平的 IL-10^[10-13,16]。因此,HPV 癌蛋白和 IL-10 之间的相互作用形成了一个恶性循环,可能有利于宫颈癌组织内免疫抑制微环境的形成。此外,王军等^[16]研究发现高危型 HPV16 E6 蛋白可上调宫颈癌细胞分泌 IL-6、IL-10,并介导宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭。

2. T 细胞源性分子:T 细胞通过分泌特异性分子,可能影响单核细胞向巨噬细胞的分化。巨噬细胞活化途径分别为经典活化途径和选择性活化途径。经典的活化途径被定义为 Th1 细胞因子 γ 干扰素 (IFN- γ) 或细菌产物如脂多糖刺激巨噬细胞 M1 型分化。Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-13、IL-10、TGF- β 、糖皮质激素、维生素 A 等抗炎性细胞因子作用引起的巨噬细胞 M2 型分化属于选择性活化途径^[17]。M2 型巨噬细胞在被 T 淋巴细胞受体激动剂激活后,共刺激分子的表达降低,IL-12p70 和 IL-10 的平衡改变,以及刺激 T 细胞增殖和 IFN- γ 生成的能力下降,这就形成了肿瘤免疫抑制微环境^[18]。肿瘤浸润淋巴细胞可组成性表达 IL-4,IL-4 已被证实可以通过诱导转录因子 kruppel-like factor 4 (KLF4),促进骨髓源性巨噬细胞向 M2 型分化^[19]。激活的 CD4⁺T 细胞产生的 IL-17 可增加宫颈癌细胞系 IL-6 的分泌,而 IL-6 对 M2 型巨噬细胞的分化具有重要作用。IL-17 引起的肿瘤生长增强与 IL-6 的表达增加以及肿瘤部位巨噬细胞的招募有关^[20]。以上结果提示 IL-17 可能参与了浸润巨噬细胞的分化。

图1 TAMs的招募与分化调控^[11]

3. 精浆源性分子和厌氧微环境:由于男性伴侣的精液是免疫调节前列腺素和细胞因子的复杂混合物,精液暴露可能影响女性生殖炎症微环境。用正常精浆对宫颈细胞进行体外刺激,发现IL-6、IL-8和GM-CSF的分泌浓度显著升高,PGE2和IL-6对M2型巨噬细胞分化也有作用^[20,21]。这表明精浆可能通过前列腺素影响宫颈癌巨噬细胞的分化。

TME缺氧启动宫颈癌细胞中神经纤毛蛋白(neuropilin-1, Nrp-1)的过表达,从而招募并使巨噬细胞向M2型分化。Nrp-1和M2型TAMs已被证实与宫颈癌FIGO分期和淋巴结转移相关^[22]。

三、TAMs的生物学标志物

科学家发现,宫颈癌CD68⁺ TAMs呈CXCL10(M1型)/CD163⁺(M2型)混合型,但大多为M2型^[9]。CC肿瘤间质中存在M1型巨噬细胞,其IL-6、TNF-α和iNOS等M1型标志物表达下降,并在肿瘤细胞的影响下易于向M2型转化。CC研究中,用于M1型巨噬细胞的生物学标志物有CD163⁻、CD163⁺pSTAT1、CD68⁺pSTAT1⁺、IL-6、TNF-α、iNOS、IL-12p40、CD80⁺、HLA-DR和CXCL10(图1);M2型最常见的标志物是CD163⁺,其他标志物有CD206⁺、IL-10、CD14⁺、CD11b⁺、CD204⁺、CD163⁺c-MAF⁺、CD68⁺c-MAF⁺、HIF-1α、PPARγ、Arg-1、Ym1、CD14⁺PD-L1⁺和CD163⁺CD14⁺^[11,17]。

四、PD-1在TAMs上的表达

程序性死亡受体1(programmed cell death protein-1, PD-1),也称CD273,是一种免疫检查点受体,主要表达于活化的T淋巴细胞和前体B细胞,可介导机

体免疫耐受。肿瘤细胞则通常过表达PD-1的配体,即程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1),促进肿瘤细胞免疫逃避。虽然PD-1/PD-L1阻断激活T细胞已经得到证实,但该通路在TAMs上的作用尚不清楚。相较于活化的T淋巴细胞,PD-1在巨噬细胞上的表达水平较低,且需要脂多糖、NF-κB和α-干扰素等的刺激^[23]。此外,PD-L1在TAMs上强表达,这可能导致T细胞耗竭和介导肿瘤的免疫抑制。因此,阻断PD-L1对巨噬细胞的作用,增加T细胞的活化,从而增强抗肿瘤作用^[24]。Gordon等^[25]在小鼠模型中研究发现TAMs上PD-1的表达随着时间的推移而增加,并且在原发性人类癌症中随着疾病的进展而增加。PD-1⁺的TAM可表现为M2型,而PD-1⁻TAM的表达谱则与M1型相似。TAM PD-1表达情况与对肿瘤细胞的吞噬能力呈负相关,体内阻断PD-1/PD-L1通路可以增加巨噬细胞的吞噬能力,减缓肿瘤生长,延长肿瘤模型小鼠的生存时间,并呈巨噬细胞依赖的模式。研究结果表明,PD-1/PD-L1疗法也可能通过对巨噬细胞的直接影响发挥作用,且2020年NC-CN指南已将抗PD-1免疫检查点抑制剂派姆单抗列为复发或转移性PD-L1阳性宫颈癌首选二线治疗方案,这对宫颈癌的免疫治疗具有重要意义^[26]。

五、靶向TAMs的宫颈癌治疗

巨噬细胞是肿瘤炎症微环境的重要组成部分。巨噬细胞的可塑性使肿瘤免疫治疗过程中改变肿瘤微环境和重建抗肿瘤免疫成为可能。靶向TAMs的主要治疗策略包括抑制M2型巨噬细胞的活化,阻止

单核细胞向肿瘤组织募集,激活巨噬细胞吞噬活性,阻断 PD-1/PD-L1 通路对巨噬细胞的作用以增加 T 细胞的活化^[27]。

现有研究数据表明,代表所有活化巨噬细胞的 CD68⁺ 巨噬细胞并不是预后标志物,而 M2 型巨噬细胞与 CC 的关系具有特异性^[28,29]。宫颈鳞状细胞癌组织标本中肿瘤内 M2 型 TAMs 的数量显著高于非肿瘤样宫颈标本中上皮内 M2 型 TAMs 的数量,宫颈鳞状细胞癌周 M2 型 TAMs 的数量高于宫颈非肿瘤组织^[28]。此外,宫颈腺癌中肿瘤浸润 CD204⁺ M2 型巨噬细胞密度较高,与较短的无病生存显著相关^[29]。

由于 M2 型 TAMs 被证明有致癌作用,而 M1 型 TAMs 在 CC 中具有抗肿瘤作用,一些研究者开始关注 M2 型向 M1 型的转化,认为这可能是治疗上的突破。Gordon 等^[25]研究发现当 PD-1 敲除后,用酵母聚糖诱发炎症反应,可使巨噬细胞向 M1 型分化,这可能与 PD-1 敲除后胞内 STAT1/NF- κ B 活化增强以及 STAT6 信号通路活化减弱相关。Heusinkveld 等研究发现,宫颈癌细胞诱导的 M2 型巨噬细胞与 CD4⁺ Th1 细胞相互作用后,可转变为活化的 M1 型巨噬细胞,同时表达高水平的共刺激分子,获得淋巴归巢标志物 CCR7,从而形成抗肿瘤微环境^[20]。然而,M2 型巨噬细胞与 Th1 细胞作用的具体机制暂不清楚。Saito 等^[30]研究发现,重组人血清素-干扰素(α IFN- γ)对宫颈癌细胞系具有直接的剂量依赖性抑制作用。此外,他们还发现,用 α IFN- γ 处理后,人腹腔积液细胞(>80% 的巨噬细胞)对卵巢癌和黑色素瘤细胞株的集落生长均有很强的抑制作用。虽然缺乏直接证据,但这些结果暗示 TAMs 可能在 α IFN- γ 的影响下产生一种可扩散物质,在 CC 中成为杀瘤物质。此外,Nrp-1 在宫颈癌缺氧 TME 诱导的巨噬细胞 M2 型分化和促肿瘤作用中起关键作用,干扰 Nrp-1 可能是治疗宫颈癌的一种潜在的治疗策略^[22]。

六、展 望

综上所述,循环单核细胞受多种炎症细胞因子调控被招募至宫颈癌局部病变组织中,并分化为 M1 型和 M2 型巨噬细胞,参与肿瘤免疫和免疫逃避。在肿瘤进展过程中,来自 CC 细胞的分子如 HPV 癌蛋白,特别是 E6 和 E7,是影响巨噬细胞分化的初始因素。此外,T 淋巴细胞、精浆和厌氧微环境等的相关分子也在巨噬细胞分化和选择性活化中起着重要作用。由于 M1 型巨噬细胞在 CC 中发挥抗肿瘤作用,而 M2

型巨噬细胞有致癌作用,故 M2 型向 M1 型巨噬细胞的转化引起了研究者的关注,这或许将成为肿瘤治疗的新方向。PD-1⁺ TAMs 与 M2 型巨噬细胞表型相似,在抗 PD-1 免疫检查点抑制剂治疗宫颈癌中发挥着重要作用。TAMs 作为新的免疫治疗的靶点,具有巨大潜力,将对宫颈癌的治疗产生重要影响。

参考文献

- 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
- Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche[J]. Cancer Cell, 2016, 30(5): 668-681
- Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 643-675
- Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now[J]. Immunology, 2015, 144(4): 541-548
- Fonseca GJ, Eichenfield DZ, Spann NJ, *et al.* Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities[J]. Cell, 2014, 159(6): 1327-1340
- Martinez FO, Helming L, Milde R, *et al.* Genetic programs expressed in resting and IL-4 alternatively activated mouse and human macrophages: similarities and differences[J]. Blood, 2013, 121(9): e57-e69
- Xue J, Schmidt SV, Sander J, *et al.* Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation[J]. Immunity, 2014, 40(2): 274-288
- Liu Y, Li L, Li Y, *et al.* Research progress on tumor-associated macrophages and inflammation in cervical cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6842963
- Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. Nature, 2014, 513(7519): 559-563
- Pedraza-Brindis EJ, Sánchez-Reyes K, Hernández-Flores G, *et al.* Culture supernatants of cervical cancer cells induce an M2 phenotypic profile in THP-1 macrophages[J]. Cell Immunol, 2016, 310: 42-52
- Wang Q, Steger A, Mahner S, *et al.* The formation and therapeutic update of tumor-associated macrophages in cervical cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3310
- Stelma T, Leaner VD. KPNB1-mediated nuclear import is required for motility and inflammatory transcription factor activity in cervical cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 32833-32847
- Izhak L, Wildbaum G, Jung S, *et al.* Dissecting the autocrine and paracrine roles of the CCR2-CCL2 axis in tumor survival and angiogenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e28305
- Lukic A, Larssen P, Fauland A, *et al.* GM-CSF- and M-CSF-primed macrophages present similar resolving but distinct inflammatory lipid mediator signatures[J]. FASEB J, 2017, 31(10): 4370-4381

(下转第 26 页)

(1): 1-3

- 20 Sun B, Ma Y, Wang F, *et al.* miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 360
- 21 Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, *et al.* Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management[J]. *Climacteric*, 2015, 18(4): 483-491
- 22 Fiedler SD, Carletti MZ, Hong X, *et al.* Hormonal regulation of MicroRNA expression in periovulatory mouse mural granulosa cells[J]. *Biol Reprod*, 2008, 79(6): 1030-1037
- 23 Chen X, Xie M, Liu D, *et al.* Downregulation of microRNA146a inhibits ovarian granulosa cell apoptosis by simultaneously targeting interleukin1 receptor-associated kinase and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5155-5162
- 24 Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, *et al.* Interplay between miRNAs

and human diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2007-2018

- 25 刘征. 全转录组测序分析机械张力对人皮肤 RNA 表达谱的影响[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019
- 26 Tesfaye D, Gebremedhn S, Salilew-Wondim D, *et al.* MicroRNAs: tiny molecules with a significant role in mammalian follicular and oocyte development[J]. *Reproduction*, 2018, 155(3): R121-R135
- 27 An X, Song Y, Hou J, *et al.* Chi-miR-4110 promotes granulosa cell apoptosis by targeting Sma- and Mad-related protein 2 (Smad2) in the caprine ovary[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e181162
- 28 Nie M, Yu S, Peng S, *et al.* miR-23a and miR-27a promote human granulosa cell apoptosis by targeting SMAD5[J]. *Biol Reprod*, 2015, 93(4): 98

(收稿日期: 2020-09-28)

(修回日期: 2020-10-09)

(上接第 21 页)

- 15 Mohamed HT, El-Husseiny N, El-Ghonaimy EA, *et al.* IL-10 correlates with the expression of carboxypeptidase B2 and lymphovascular invasion in inflammatory breast cancer: the potential role of tumor-infiltrated macrophages[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(2): 215-230
- 16 王军, 袁纯辉, 孙红等. 高危型人乳头瘤病毒 16 E6 蛋白通过外泌体传递热休克蛋白 70 调控巨噬细胞介导宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40(7): 538-546
- 17 Mulder R, Banete A, Basta S. Spleen-derived macrophages are readily polarized into classically activated (M1) or alternatively activated (M2) states[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(10): 737-745
- 18 Mantovani A, Sozzani S, Locati M, *et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-555
- 19 Yang W, Lu YP, Yang YZ, *et al.* Expressions of programmed death (PD)-1 and PD-1 ligand (PD-L1) in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinomas are of prognostic value and associated with human papillomavirus status[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(10): 1602-1612
- 20 Sierra-Filardi E, Nieto C, Domínguez-Soto A, *et al.* CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile[J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3858-3867
- 21 Rametse CL, Adefuye AO, Olivier AJ, *et al.* Inflammatory cytokine profiles of semen influence cytokine responses of cervicovaginal epithelial cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2721
- 22 Chen XJ, Wu S, Yan RM, *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

- 23 江懿佳, 王青青, 刘杨. PD-1 在巨噬细胞中的表达以及对其功能的调控[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(17): 2165-2168
- 24 De Nola R, Menga A, Castegna A, *et al.* The crowded crosstalk between cancer cells and stromal microenvironment in gynecological malignancies: biological pathways and therapeutic implication[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2401
- 25 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
- 26 Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, *et al.* NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(6): 660-666
- 27 Krishnan V, Schaar B, Tallapragada S, *et al.* Tumor associated macrophages in gynecologic cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(1): 205-213
- 28 Li Y, Huang G, Zhang S. Associations between intratumoral and peritumoral M2 macrophage counts and cervical squamous cell carcinoma invasion patterns[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 139(3): 346-351
- 29 Kawachi A, Yoshida H, Kitano S, *et al.* Tumor-associated CD204⁺ M2 macrophages are unfavorable prognostic indicators in uterine cervical adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 863-870
- 30 Saito T, Berens ME, Welander CE. Direct and indirect effects of human recombinant gamma-interferon on tumor cells in a clonogenic assay[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(3): 1142-1147

(收稿日期: 2020-09-29)

(修回日期: 2020-10-03)