

靶向肿瘤相关巨噬细胞治疗卵巢癌的研究进展

李 溪,俞超芹

(海军军医大学附属长海医院,上海 200433)

摘 要:卵巢癌是女性生殖系统中致死率最高的恶性肿瘤,严重威胁着女性的健康。近年来越来越多的研究关注到卵巢癌与其所处免疫微环境之间的相互作用。肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤免疫微环境中数量最多的免疫细胞,贯穿了卵巢癌发生、发展的各个阶段。多项临床研究已经证实肿瘤相关巨噬细胞的数量及极化状态与卵巢癌患者的预后密切相关。本文概述了直接靶向肿瘤相关巨噬细胞的临床研究进展,以期对卵巢癌的临床治疗提供参考。

关键词:肿瘤相关巨噬细胞;卵巢肿瘤;靶向治疗

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)02-0137-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.02.A012

Advances in Immunotherapy Targeting Tumor-associated Macrophages for Ovarian Cancer

LI Xi, YU Chao-qin

(Changhai Hospital Affiliated to PLA Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Ovarian cancer has the highest mortality rate among gynecologic malignancies, which is a serious threat to women's health. In recent years, more and more studies have shown the interaction between the ovarian cancer and its immune microenvironment. Tumor-associated macrophages (TAMs) are the most numerous immune cells in the tumor microenvironment, it plays an important role in the development of ovarian cancer. This article reviews the research progress of clinical strategies that directly targeting TAMs, to provide reference for the clinical treatment of ovarian cancer.

Key words: tumor-associated macrophages; ovarian neoplasms; targeted therapy

卵巢癌(ovarian cancer)是临床上最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一。其发病率在妇科恶性肿瘤中位居第三,但死亡率却居于首位,约70%的卵巢癌患者在确诊时已为晚期。自20世纪70年代以来,肿瘤细胞减灭术和术后辅以铂类加紫杉类联合化疗已经成为治疗卵巢癌的标准方案,尽管该方案使卵巢癌的近期疗效有了很大提高,但75%的患者在2年内复发,总5年生存率仅30.6%^[1,2],因此迫切需要找到新的有效治疗靶点。近年来许多研究表明肿瘤的发生发展与肿瘤细胞及其所处微环境密切相关^[3]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,

TAMs)是肿瘤微环境中数量最多的一类免疫细胞。TAMs参与卵巢癌的侵袭转移、血管生成、免疫抑制、化学耐药等各个过程^[4-7]。以TAMs为靶点是治疗卵巢癌的新方向。本文就靶向TAMs治疗卵巢癌的临床研究进展进行综述。

1 巨噬细胞的募集与分化

巨噬细胞是广泛存在于各个组织中的免疫细胞^[8]。组织中驻留的巨噬细胞大多来源于胚胎卵黄囊。当组织中发生感染、损伤和肿瘤等威胁时,迅速启动炎症级联反应,可将循环血液中的单核细胞募集至炎症部位,并进一步分化为巨噬细胞^[9]。驻留或募集的

收稿日期:2018-09-21;修回日期:2018-10-28

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81603651)

通信作者:俞超芹, E-mail: chqyu81@163.com

巨噬细胞在不同的刺激因子影响下可向不同的方向极化。

根据其活化状态可将巨噬细胞分为经典活化的 M1 型及替代活化的 M2 型。M1 型巨噬细胞通常由 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 以及粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 激活; M2 巨噬细胞通常由白介素-4 (interleukin 4 receptor, IL-4)、白介素-10 (interleukin 10 receptor, IL-10)、糖皮质激素或巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor or colony stimulating factor 1, M-CSF/CSF-1) 等激活^[10]。M2 型巨噬细胞根据诱导因子的不同又可以进一步分为由 IL-4 诱导的 M2a、免疫球蛋白 (immunoglobulin G, IgG) 诱导的 M2b、IL-10 和糖皮质激素诱导的 M2c 以及白介素-6 (interleukin 6 receptor, IL-6) 和白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 诱导的 M2d。

2 巨噬细胞的功能

M1 型巨噬细胞能激活诱导型一氧化氮合酶 (nitric oxide synthases, iNOS) 产生 NO, 抑制增殖, 释放免疫刺激性的细胞因子、趋化因子和效应分子, 如 IL-12、IL-23、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等, 介导 Th1 型免疫应答; M2 巨噬细胞可产生促进增殖的鸟氨酸, 表达广泛的抗炎和免疫抑制因子如 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等, 介导 Th2 型免疫应答。巨噬细胞具有高度的可塑性, 在疾病进展期间不同的激活状态通常可以共存或改变。

TAMs 是指浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞, 其主要来源于骨髓释放的循环血单核细胞, 通过多种细胞因子尤其是趋化因子配体 2 [The chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 募集至肿瘤组织中^[9]。M1-TAMs 以高表达 IL-12, 低表达 IL-10, 细胞表面特异性表达 CD86、CD80, 同时高表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的 I 类和 II 类分子为主要特征, 能参与炎症反应、抑制肿瘤发生、递呈肿瘤特异性抗原、促进肿瘤免疫。相反, M2-TAMs 高表达 IL-10, 低表达 IL-12, 细胞表面特

异性表达 CD163、CD206, 低表达 MHC-II 类抗原。M2-TAMs 是促进肿瘤生长、侵袭转移、血管生成、化疗耐药及免疫抑制的重要亚型。这些极化状态只是体内连续变化的极端, 巨噬细胞的表型随着肿瘤发展的各个阶段也在不断变化。M1/M2 之间的相对比例, 使 TAMs 表现出更具 M1 或者 M2 样。但随着肿瘤的进展, TAMs 往往越来越偏向 M2 样表型, 表达典型的 M2 特征。

3 TAMs 在卵巢癌中的表达特征及预后

各项研究表明, TAMs 数量、密度及极化状态与大多数肿瘤类型的不良预后之间存在明显的相关性。Yafei 等^[11]的一项研究表明, 高密度的 CD163⁺ M2 TAM 与上皮性卵巢癌的晚期和不良预后相关。相应地, 低密度的 CD163⁺ M2-TAMs 与晚期卵巢上皮性癌的无进展生存期和总生存期相关^[12]。Zhang 等^[13]发现 TAMs 在晚期卵巢癌组织中的密度显著增加, M1/M2 比值明显下降, 高 M1/M2 的 TAMs 患者生存期延长。此外, 与良性肿瘤患者相比, CSF-1 在上皮性卵巢癌患者中的表达更高^[14]。

另外许多研究更关注 TAMs 对卵巢癌中的免疫检查点如 B7-H4 和程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的影响。B7-H4、PD-L1 是抑制 T 细胞增殖和过度活化的重要协同刺激分子, 在细胞免疫应答过程中起重要的调控作用。肿瘤细胞通常可通过表达 B7-H4 和 PD-L1 来逃避免疫监视。近年来研究发现 TAMs 也可表达 B7-H4 和 PD-L1, 以进一步加剧免疫抑制环境, 且与卵巢癌不良预后密切相关。如 Kryczek 等^[15]的研究中发现 TAMs 表面高表达 B7-H4 的患者多为晚期, 且 B7-H4 的高表达与卵巢癌的存活率成负相关。Qu 等^[16]的研究证明卵巢癌患者的 PD-L1⁺ CD68⁺ TAMs 细胞内细胞因子如 IL-10、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 显著上调, 并诱导 T 细胞凋亡。

4 靶向 TAMs 治疗卵巢癌

TAMs 与卵巢癌的发生、发展密切相关, 是治疗卵巢癌的潜在靶点和新的方向。目前对于靶向 TAMs 治疗卵巢癌的方法主要包括减少 TAMs 的募

集、激活巨噬细胞的吞噬作用、抑制 M2-TAMs 的活化、阻断 PD-1/PD-L1 及化疗药物和传统中医药对 TAMs 的调节等。

4.1 减少 TAMs 的募集

TAMs 主要来源于循环血液中的单核细胞,减少单核细胞的募集可直接减少肿瘤部位 TAMs 的浸润。CCL2 是将单核细胞募集至肿瘤部位转化为 TAMs 的重要趋化因子。目前减少 TAMs 募集的研究主要集中在选择性靶向 CCL2/CCL2R 上。Carlumab (CNTO 888)是目前投入临床试验的 CCL2 抗体。在 Brana 等^[17]的 Ib 期临床试验中,对晚期实体瘤患者使用 Carmumab 与常规的化疗方案结合,虽然未见血清中 CCL2 的长期下降及显著的抑瘤效应,但患者耐受性良好且安全性较高。同时,一项针对 44 例晚期实体瘤患者(其中 8 例为复发性卵巢癌患者)使用 Carmumab 的 I 期临床试验中,有 1 位卵巢癌患者表现出血清标志物 CA-125 下降 50%,并维持病情稳定 10.5 个月^[18]。

4.2 激活巨噬细胞吞噬作用

CD47 又称为整合素相关蛋白(integrin associated protein,IAP)是一种跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族。CD47 可通过信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α ,SIRP α)发出“不要吃我的信号”,进而抑制巨噬细胞的吞噬作用^[19]。CD47 在肿瘤中通常过度表达,在卵巢癌中与不良预后相关。Liu 等^[20]发现有 11 例卵巢癌患者组织中的 CD47 表达与正常组织相比增加了 4.5 倍。Brightwell 等^[21]共收集 265 例卵巢癌患者的标本,发现 CD47 在 78.4%的患者标本中均有不同程度的表达,而低表达 CD47 的患者(51.3%)对标准疗法的效果更好。

通过干扰 CD47-SIRP α 途径来增强巨噬细胞抗体依赖性细胞介导吞噬作用(antibody-dependent cell-mediated phagocytosis,ADCP)是增强 TAMs 的吞噬作用,诱导 TAMs 从 M2 型转变为 M1 型的可行性策略。Liu 等^[20]研究还发现在卵巢癌异种移植模型中使用抗 hCD47 单克隆抗体可阻断 CD47/SIRP α 的相互作用,增强 TAMs 吞噬作用抑制肿瘤生长。此外,抗 CD47 抗体可使人非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、膀胱癌和乳腺癌等动物模型的肿瘤负荷减小^[19]。

目前针对 CD47-SIRP α 相关的抗体蛋白药物主要有四个,分别为 CD47 的单抗 Hu5F9-G4 和 CC-

90002,以及 SIRP α -Fc 融合蛋白 TTI-621 和 ALX148。以上四种药物仍在进行 I 期的临床试验,Hu5F9-G4 是其中应用最为广泛且进展最快的药物。针对晚期实体肿瘤重点包括卵巢癌、结直肠癌等使用 Hu5F9-G4 与西妥昔单抗联合治疗的临床试验(NCT02953782)已进入 Ib 二期。尽管针对 CD47 的相关药物仍在研发中,但仍为晚期卵巢癌患者的治疗提供了一个新的选择。

4.3 抑制 M2 型巨噬细胞

CSF-1 是单核-巨噬细胞谱系细胞的主要生长和分化因子,在许多肿瘤包括卵巢癌中大量表达^[22]。CSF-1R 是 CSF-1 的酪氨酸激酶受体,CSF-1R 仅由单核细胞谱系的细胞表达,且在免疫抑制巨噬细胞亚群中高度表达。CSF-1/CSF-1R 信号级联反应的激活可诱导受体的同源二聚化并增加单核细胞的浸润。CSF/CSF-R 不仅可以通过影响单核细胞减少 TAMs 的浸润,也可以直接影响 TAMs 的表型,是干扰 TAMs 的重要靶点。有研究报道阻断 CSF/CSF-1R 可减少 TAMs 浸润数量,同时使 M2 样巨噬细胞转变为 M1 表型^[23]。

Moughon 等^[24]发现在卵巢癌 ID8 的小鼠模型中,在疾病晚期(腹膜播散后)使用 CSF-1R 抑制剂 GW2580,M2 型巨噬细胞的浸润、肿瘤负荷和腹水情况均减少,M1 型巨噬细胞及其表达的细胞因子如 IL-12、IFN- γ 增加。这项临床前研究结果表明使用 CSF-1R 抑制剂在卵巢癌晚期时依旧表现出明显的抗肿瘤疗效。这对于晚期卵巢癌患者控制腹水、提高生活质量、延长生存期提供了新的方向和理论依据。

CSF-1R 的几种抑制剂如 AMG820、PLX3397 等已经开发出来并进行临床试验。在一项使用 PLX3397 与紫杉醇联用治疗晚期实体瘤的 Ib 期临床试验中,特别分析了 PLX3397 在铂类耐药的难治性卵巢癌亚组中的作用,5 例卵巢癌和 1 名腹膜癌患者评价疗效时完全缓解 1 例,部分缓解 1 例,病情稳定 1 例^[25]。在 25 例接受 AMG820 治疗的患者中 8 例患者(其中包括 2 例卵巢癌患者)病情稳定,AMG820 可耐受,每两周接受的药量可达 20mg/kg^[26]。

4.4 阻断 PD-1/PD-L1 相互作用

PD-1 及 PD-L1 是目前逆转肿瘤免疫抑制的重要靶点。当 PD-1 与 PD-L1 结合时会释放抑制 T 细

胞活化的信号,使细胞因子的产生减少,并抑制T细胞的增殖反应^[27]。PD-1在活化的T细胞上表达,PD-L1及PD-L2则主要在肿瘤细胞及巨噬细胞的表面表达。Gottlieb等^[28]研究了61例原发性高级别浆液性卵巢癌中CD68⁺TAMs中的PD-L1表达,发现在卵巢癌细胞中仅有8%的PD-L1表达,而在TAMs对PD-L1的表达高达74%。PD-L1在TAMs中的表达远高于其在卵巢癌细胞中的表达,PD-1/PD-L1的相互作用与TAMs的关系更为密切。

2015年Hamanishi等^[29]首次报道了使用PD-1抗体nivolumab治疗卵巢癌的Ⅱ期临床试验,20例铂类耐药卵巢癌患者中有2例患者完全缓解(使用剂量3mg/kg),6例患者病情稳定,总体疾病控制率为45%。在使用PD-1的另一种人源化抗体pembrolizumab的临床试验中,Varga等^[30]共纳入26例卵巢癌患者,其中84.6%的患者为复发性卵巢癌,且超过1/3的患者至少经历5次以上的化疗。经pembrolizumab治疗后,1例患者完全缓解,2例患者部分缓解,6名患者病情稳定,且这9例患者病情稳定或缓解超过24周,23.1%的患者有肿瘤减小的证据。对PD-L1的人源化抗体atezolizumab的临床研究中发现,PD-L1表达量与疗效呈正相关,表达量越高的患者经治疗后获益越大。PD-L1表达量在5%~10%患者中位无进展生存期为11.3个月,而PD-L1表达量≥10%的患者中位无进展生存期可达174个月^[31]。2018年,美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布了Konstantinopoulos等^[32]的TOPACIO/Keynote-162的临床试验数据,62例患有铂类耐药的卵巢癌患者在接受pembrolizumab和niraparib的联合治疗后,总反应率可达25%,疾病控制率为67%,中位疾病缓解时间可长达9.3个月。

铂类耐药及卵巢癌的复发一直是卵巢癌治疗中难点,而这些阻断PD-1/PD-L1相互作用的靶向药物显示了在治疗卵巢癌中包括铂类耐药及晚期复发性卵巢中的巨大前景和临床应用价值。

4.5 化疗药物调节TAMs的数量及功能

部分研究已经证实一些用于治疗卵巢癌的抗肿瘤药物本身就具有直接调节TAMs在肿瘤微环境肿瘤相关巨噬细胞的数量及功能的作用。

紫杉醇(paclitaxel,PCX)结合铂类是治疗卵巢癌的一线治疗方案。有研究显示,PCX可通过Toll

样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)依赖性方式将TAMs重新编码为M1型进而抑制肿瘤生长^[33]。曲贝替定(trabectedin)是治疗软组织肉瘤及复发性卵巢癌的抗肿瘤药物。它能损伤肿瘤细胞DNA,影响炎症趋化因子和血管生成因子的基因表达。同时它能在单核细胞中选择性激活caspase-8,促进单核细胞凋亡。在纤维肉瘤的临床前模型中,Germano等^[34]发现使用曲贝替定治疗后患者的肿瘤样本与治疗前活检样本相比,TAMs的密度降低,血管生成减少,认为曲贝替定抗肿瘤的功绩很大程度上归功于促进单核细胞的凋亡。Di Caro等^[35]的研究显示吉西他滨可将胰腺癌中的巨噬细胞重新极化为抗肿瘤表型,从而产生抗肿瘤作用。

化疗方案的选择一直都是卵巢癌治疗的重点,以上研究已经表明TAMs是一些化疗药物起效的重要靶点,为临床化疗方案的制定提供了部分理论依据。

4.6 中药对TAMs的影响

近年来,中医药在肿瘤的预防和治疗中取得了令人满意的效果。中医学中的整体观和多靶点调控的理念与肿瘤微环境“微观整体性”的基本特点不谋而合。中医药对肿瘤微环境的影响已成为目前的研究热点,已有研究显示,中医药可通过影响肿瘤微环境中TAMs的数量、分型及功能起到抗肿瘤的疗效^[36,37]。

中药靶向TAMs的作用主要集中在阻断TAMs的募集,直接抑制巨噬细胞的活性以及调控TAMs的分型上。如Jia等^[38]研究发现大黄素可能通过抑制STAT6磷酸化和C/EBP β 表达来阻断TAMs募集和M2样极化,从而抑制乳腺癌的肺转移。Wu等^[39]证实芍药甙可部分通过抑制巨噬细胞的替代激活来减少Lewis肺癌细胞异种移植物的肺转移。Wang等^[40]的研究发现灵芝提取物MBG可以通过增加M1-TAMs的表达,降低M2-TAMs的表达,抑制肺癌小鼠模型中的肿瘤负荷。Pang等^[41]发现在肺癌细胞与TAMs共培养体系下补肺汤可通过抑制IL-10和PD-L1的表达而调节TAMs并中断TAMs与癌细胞之间的联系,进而抑制非小细胞肺癌。

虽然未见一些中药复方或单体通过TAMs抑制卵巢癌的相关报道,但中药复方及单体在其他肿瘤的研究中展现了传统中医药与TAMs的密切联系,为进一步阐明中医药抗肿瘤的机制提供理论依据。

5 结论及展望

TAMs 是卵巢癌微环境中重要的组成部分,与卵巢癌的增殖、侵袭转移、血管生成、化疗耐药及免疫抑制密切相关。巨噬细胞的募集和极化受卵巢癌细胞及微环境中的多种因素调控。目前多项研究证实,TAMs 的浸润与卵巢癌的不良预后密切相关。因此减少 TAMs 的募集,诱导巨噬细胞向 M1 型分化,阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用,并与现有化疗药物和传统中医药相结合可能会成为未来治疗卵巢癌的新方向。以 TAMs 为靶点治疗卵巢癌的方法正在逐渐进入临床试验阶段,靶向 TAMs 的药物可作为临床补充手段与目前现有治疗方法结合,为铂类耐药、晚期、复发卵巢癌患者的治疗提供一个新的方向。TAMs 作为治疗卵巢癌的新靶点具有重大的潜在价值和临床意义。

参考文献:

- [1] Rough J, Monroy M, Yerrum S, et al. Anti-proliferative effect of lxr agonist t0901317 in ovarian carcinoma cells[J]. J Ovarian Res, 2010, 3(1):13.
- [2] Baldwin L, Huang B, Miller R, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(3):612–618.
- [3] Krishnan V, Schaar B, Tallapragada S, et al. Tumor associated macrophages in gynecologic cancers[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(1):205–213.
- [4] Song W, Mazziere R, Yang T, et al. Translational significance for tumor metastasis of tumor-associated macrophages and epithelial-mesenchymal transition[J]. Front Immunol, 2017, 8:1106.
- [5] Singh S, Mehta N, Lilan J, et al. Initiative action of tumor-associated macrophage during tumor metastasis [J]. Biochim Open, 2017, 4(1):8–18.
- [6] Eljaszewicz A, Wiese M, Helmin-Basa A, et al. Collaborating with the enemy: function of macrophages in the development of neoplastic disease[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013(4):831387.
- [7] De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies[J]. Cancer Cell, 2013, 23(3):277–286.
- [8] Italiani P, Boraschi D. From monocytes to m1/m2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation[J]. Front Immunol, 2014, 5:514.
- [9] Kapellos T, Iqbal A. Epigenetic control of macrophage polarisation and soluble mediator gene expression during inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016(3):1–15.
- [10] Lee M, Park C, Lee Y, et al. Resiquimod, a tlr7/8 agonist, promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into macrophages and dendritic cells[J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(9):1234–1240.
- [11] Yafei Z, Jun G, Guolan G. Correlation between macrophage infiltration and prognosis of ovarian cancer—a preliminary study[J]. Biomed Res, 2016, 27(2):305–312.
- [12] Lan C, Huang X, Lin S, et al. Expression of m2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2013, 12(3):259–267.
- [13] Zhang M, He Y, Sun X, 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(1):19.
- [14] Kawamura K, Komohara Y, Takaishi K, et al. Detection of m2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors[J]. Pathol Int, 2009, 59(5):300–305.
- [15] Kryczek I, Wei S, Zhu G, et al. Relationship between b7-h4, regulatory T cells, and patient outcome in human ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(18):8900–8905.
- [16] Qu Q, Huang Q, Shen Y, et al. The increase of circulating pd-l1-expressing cd68(+) macrophage in ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4):5031–5037.
- [17] Brana I, Calles A, LoRusso P, et al. Carlumab, an anti-c-c chemokine ligand 2 monoclonal antibody, in combination with four chemotherapy regimens for the treatment of patients with solid tumors: an open-label, multicenter phase 1b study[J]. Target Oncol, 2015, 10(1):111–123.
- [18] Sandhu S, Papadopoulos K, Fong P, et al. A first-in-human, first-in-class, phase I study of carlumab (cnto 888), a human monoclonal antibody against cc-chemokine ligand 2 in patients with solid tumors [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(4):1041–1050.
- [19] Murata Y, Kotani T, Ohnishi H, et al. The cd47-sirpα signalling system: its physiological roles and therapeutic application[J]. J Biochem, 2014, 155(6):335–344.
- [20] Liu R, Wei H, Gao P, et al. Cd47 promotes ovarian cancer progression by inhibiting macrophage phagocytosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(24):39021–39032.
- [21] Brightwell R, Grzankowski K, Lele S, et al. The cd47 “don’t eat me signal” is highly expressed in human ovar-

- ian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(2):393–397.
- [22] Noy R, Pollard J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1):49–61.
- [23] Pyonteck S, Akkari L, Schuhmacher A, et al. Csf-1r inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10):1264–1272.
- [24] Moughon D, He H, Schokrpur S, et al. Macrophage blockade using csf1r inhibitors reverses the vascular leakage underlying malignant ascites in late-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(22):4742–4752.
- [25] Wesolowski R, Sharma N, West B, et al. A phase I b study of pexidartinib (plx3397) and weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumors including an ovarian cancer subset[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1):121.
- [26] Papadopoulos K, Gluck L, Martin L, et al. First-in-human study of amg 820, a monoclonal anti-colony-stimulating factor 1 receptor antibody, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19):5703–5710.
- [27] Francisco L, Salinas V, Brown K, et al. Pd-l1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13):3015–3029.
- [28] Gottlieb C, Mills A, Cross J, et al. Tumor-associated macrophage expression of pd-l1 in implants of high grade serous ovarian carcinoma: a comparison of matched primary and metastatic tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(3):607–612.
- [29] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-pd-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34):4015–4022.
- [30] Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with pd-l1 positive advanced ovarian cancer: interim results from a phase I b study [J]. *Gynecol Oncol*, 2018.[Epub ahead of print]
- [31] Infante JR, Braiteh F, Emens LA, et al. Safety, clinical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) in advanced ovarian cancer (oc)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6):296–312.
- [32] Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA, et al. Topacio/keynote-162 (nct02657889): a phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (roc)—results from roc cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2018.[Epub ahead of print]
- [33] Wanderley CW, Colon DF, Luiz JPM, et al. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an m1- profile in a tlr4-dependent manner [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20):5891–5900.
- [34] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(2):249–262.
- [35] Di Caro G, Cortese N, Castino G, et al. Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy[J]. *Gut*, 2016, 65(10):1710–1720.
- [36] Lin W, Lu J, Cheng B, et al. Progress in research on the effects of traditional Chinese medicine on the tumor microenvironment[J]. *J Integr Med*, 2017, 15(4):282–287.
- [37] Chauhan A, Semwal D, Mishra S, et al. Ayurvedic concept of shatkriyakala: a traditional knowledge of cancer pathogenesis and therapy[J]. *J Integr Med*, 2017, 15(2):88–94.
- [38] Jia X, Yu F, Wang J, et al. Emodin suppresses pulmonary metastasis of breast cancer accompanied with decreased macrophage recruitment and m2 polarization in the lungs [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(2):291–302.
- [39] Wu Q, Chen GL, Li YJ, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12):925–932.
- [40] Wang W, Wu Y, Chen S, et al. Mushroom β -glucan may immunomodulate the tumor-associated macrophages in the lewis lung carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:604385.
- [41] Pang L, Han S, Jiao Y, et al. Bu fei decoction attenuates the tumor associated macrophage stimulated proliferation, migration, invasion and immunosuppression of non-small cell lung cancer, partially via il-10 and pd-l1 regulation[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):25–38.