

· 实验室介绍 ·



邓子厚, 首都医学科学创新中心研究员、博士生导师, 朝阳医院肝胆胰外科兼职研究员, 获北京市海外高层次人才项目、国家级高层次青年人才项目资助。2016年于中国科学院大学获博士学位。2016年至2024年在美国纪念斯隆凯特琳癌症中心从事博士后研究, 其间获“CRI Irvington博士后基金”和“Ludwig中心基础与转化免疫博士后基金”资助。2024年加入首都医学科学创新中心肿瘤研究所, 课题组聚焦于免疫细胞尤其是巨噬细胞在肿瘤等疾病发生过程中的作用及机制的研究。具体包括: 解析免疫细胞在肿瘤中的作用机制; 探究肿瘤免疫逃逸监视的分子机制; 挖掘巨噬细胞在慢性疾病中的作用机制, 为肿瘤等疾病的治疗提供新策略。其主要贡献包括: 揭示了巨噬细胞中C型凝集素受体通路识别真菌、介导真菌感染信号转导的新机制(*Nat Immunol*, 2015); 揭示了巨噬细胞依赖核因子ID3发挥抗肿瘤作用的分子机制并提出了靶向ID3治疗转移瘤和实体瘤的免疫治疗新策略(*Nature*, 2024; *Nat Cancer*, 2024)。

<https://www.cimrbj.ac.cn/channel/1764645072571338752.html>

组织驻留巨噬细胞: 起源及其在稳态与肿瘤微环境中的功能

于敏^{1,2#} 彭岳^{2#} 张鑫月^{1,3} 李莉^{1,3} 邓子厚^{1,3*}

(¹胰腺癌创新转化应用研究北京市重点实验室, 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰外科胰腺癌诊疗中心, 北京 100069; ²首都医科大学附属北京朝阳医院-北京市呼吸疾病研究所胸外科, 北京 100069; ³首都医学科学创新中心肿瘤研究所, 北京 100069)

摘要 组织驻留巨噬细胞(tissue-resident macrophages, TRMs)是固有免疫系统的重要组成部分, 其主要源自胚胎期卵黄囊, 在成年组织中通过局部的自我更新维持组织稳态。组织驻留巨噬细胞作为组织免疫监视的关键效应细胞, 在肿瘤微环境中展现出显著的功能异质性, 深刻影响着肿瘤的发生发展与免疫调控。近年来, 围绕巨噬细胞的治疗策略已由早期的非特异性清除或募集阻断, 逐步转向以功能重编程为核心, 并拓展至代谢与表观遗传调控及细胞工程化改造等精准干预模式, 以期抑制或逆转其促肿瘤表型。今后的研究仍需深入解析组织驻留巨噬细胞的可塑性调控机制, 探索亚群特异性的靶向策略, 并合理采取联合治疗措施提升临床转化潜力。

关键词 组织驻留巨噬细胞; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境

收稿日期: 2025-12-15

接受日期: 2026-02-27

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32571026)、北京市自然科学基金(批准号: L2510027)和首都医学科学创新中心资助的课题

*共同第一作者

*通信作者。Tel: 010-86738999, E-mail: zdeng@cimrbj.ac.cn

Received: December 15, 2025

Accepted: February 27, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32571026), the Beijing Natural Science Foundation (Grant No.L2510027), and the Funds from the Chinese Institutes for Medical Research, Beijing (CIMR)

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-10-86738999, E-mail: zdeng@cimrbj.ac.cn

Tissue-Resident Macrophages: Origins and Functions in Homeostasis and the Tumor Microenvironment

YU Min^{1,2#}, PENG Yue^{2#}, ZHANG Xinyue^{1,3}, LI Li^{1,3}, DENG Zihou^{1,3*}

¹Beijing Key Laboratory of Translational Research and Clinical Application of Pancreatic Cancer, Clinical and Research Center for Pancreatic Cancer, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²Department of Thoracic Surgery, Beijing Institute of Respiratory Medicine and Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ³Institute of Oncology, Chinese Institutes for Medical Research, Beijing 100069, China)

Abstract TRMs (tissue-resident macrophages) are cornerstone cells of the innate immune system, fundamentally shaping local immunity and tissue adaptation. Primarily derived from the embryonic yolk sac, these self-maintaining populations are integral to adult tissue homeostasis. As critical components of the TME (tumor microenvironment), TRMs exhibit profound phenotypic plasticity and functional heterogeneity, orchestrating complex effects that range from tumor immune surveillance to promoting malignant progression. The challenge of modulating TRMs stems from their high adaptability and complex ontogeny-function linkages. While early therapeutic strategies relied on non-specific depletion or blockade of monocyte recruitment, the field has rapidly advanced toward precision functional reprogramming. Current leading approaches focus on multi-modal interventions, including targeted metabolic and epigenetic modulation, sophisticated cellular engineering, and the use of small molecules to attenuate or reverse pro-tumorigenic phenotypes. Achieving effective clinical translation requires overcoming major bottlenecks: establishing a deeper, single-cell resolution understanding of the mechanisms governing TRM plasticity and subset identity, and developing robust, subset-specific targeting modalities. The rational design of sophisticated combination therapies remains the critical frontier for maximizing the clinical efficacy of macrophage-based cancer immunotherapy.

Keywords tissue-resident macrophages; tumor associated macrophages; tumor microenvironment

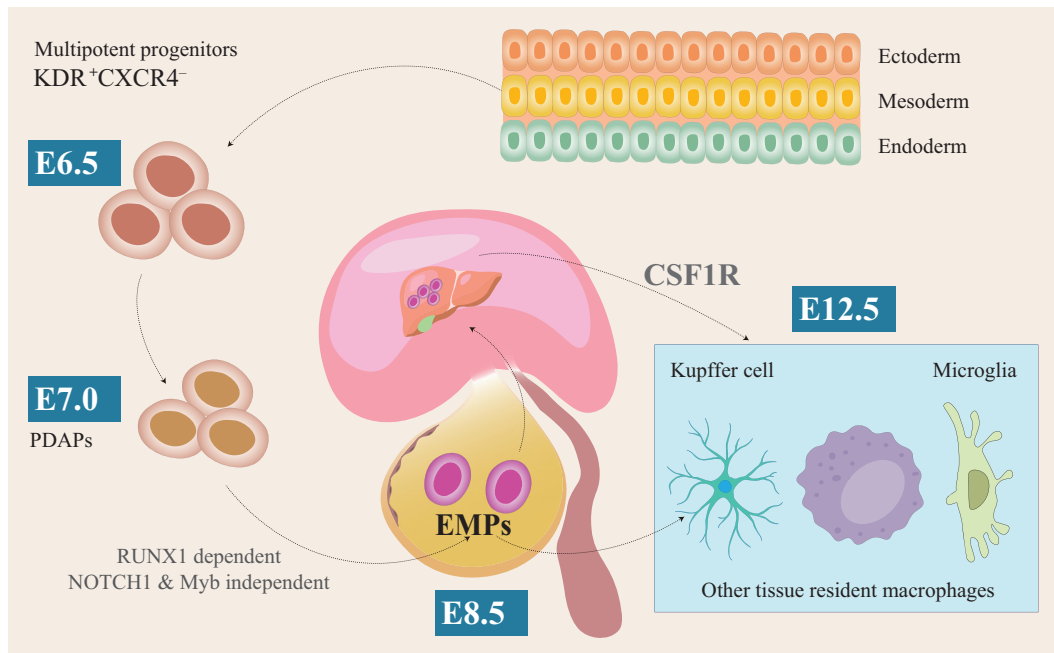
组织驻留巨噬细胞(tissue-resident macrophages, TRMs)作为固有免疫系统的核心组分,广泛分布于各实质器官,在组织稳态的维持、损伤修复的协调及免疫监视的执行中发挥着重要作用。长久以来,研究者对其起源的认知,已逐渐从传统的单核细胞起源观点转变为胚胎源性为主的观点。在传统观点中,成年组织中的巨噬细胞主要由骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)产生的循环单核细胞募集分化而来。但随着谱系追踪、单细胞测序等新技术的不断发展,现已明确大多数成年组织驻留巨噬细胞主要由胚胎期卵黄囊或胎肝产生的巨噬细胞前体分化而来,并通过局部自我更新维持终生稳态;骨髓来源的单核细胞仅在严重炎症或组织损伤等病理状态下参与有限补充^[1-7]。

系统性阐明组织驻留巨噬细胞的胚胎起源及其在跨组织和物种层面的异质性,有助于明晰其组

织功能特异性、病理状态下的表型可塑性及在肿瘤微环境中的作用,进而为开发精准靶向干预策略提供理论支撑。基于此,本文将系统梳理组织驻留巨噬细胞研究的核心进展与尚存争议的科学问题,阐明其胚胎起源与发育模式,解析其组织特异性与可塑性的调控机制,并重点讨论其在稳态维持及病理状态刺激下功能表型的转变,为靶向巨噬细胞的肿瘤免疫治疗挖掘新思路。

1 组织驻留巨噬细胞的起源

哺乳动物造血系统起源于中胚层祖细胞,而组织驻留巨噬细胞的发育可追溯至小鼠胚胎早期约E7(embryonic day 7)阶段出现的血管-造血祖细胞(prodefinitive angio-hematopoietic progenitors, PDAPs; 表型为KDR⁺CXCR4⁺)(图1)。这类祖细胞具有双向分化潜能,既可生成卵黄囊及头端区域的内



在小鼠胚胎发育到E6.5(第6.5天)时,中胚层来源的KDR⁺CXCR4⁻多能祖细胞出现,并在E7时进一步分化为原定型血管-造血祖细胞(Prodefinitive angio-hematopoietic progenitors, PDAPs; 表型为KDR⁺CXCR4⁺),此过程不依赖于RUNX1、NOTCH1及Myb信号通路的调控。E8.5时,PDAPs在卵黄囊内通过RUNX1调控产生红细胞-髓系祖细胞(erythro-myeloid progenitors, EMPs),随后定向分化为巨噬细胞前体,在E12.5时分布于胚胎的各类组织里。这些细胞最终成熟为成年期组织驻留巨噬细胞,包括小胶质细胞、库普弗细胞、朗格汉斯细胞等,其稳态维持依赖集落刺激因子1受体(CSF1R)信号,并且在组织内原位具有自我更新能力。此外,小胶质细胞也可由卵黄囊EMPs直接分化。

In mice, mesoderm-derived KDR⁺CXCR4⁻ multipotent progenitors emerge by E6.5 (embryonic day 6.5). By E7.0, these cells differentiate into PDAPs (prodefinitive angio-hematopoietic progenitors; KDR⁺CXCR4⁺) independently of the RUNX1, NOTCH1, and Myb signaling pathways. At E8.5, PDAPs within the yolk sac give rise to EMPs (erythro-myeloid progenitors) in a RUNX1-dependent manner. EMPs then differentiate into macrophage precursors, which seed various embryonic tissues by E12.5. These precursors ultimately mature into adult tissue-resident macrophages, including microglia, Kupffer cells, and Langerhans cells. The homeostasis of these mature macrophages is maintained by CSF1R (colony-stimulating factor 1 receptor) signaling, and they possess *in situ* self-renewal capacity. Additionally, microglia can also arise via direct differentiation from yolk sac EMPs.

图1 巨噬细胞分化发育示意图

Fig.1 Schematic diagram of macrophage differentiation and development

皮细胞,又可经由一种不依赖NOTCH1信号的造血内皮途径,产生RUNX1依赖的前定型造血细胞,其中包括红系-髓系祖细胞(erythro-myeloid progenitors, EMPs)及早期组织巨噬细胞前体。在小鼠胚胎中,红系-髓系祖细胞约于E8在卵黄囊造血内皮中首次出现,并在E9.5至E10.5期间于卵黄囊内迅速扩增,达到数量高峰;与此同时,它们最早自E9.5起迁移并定植于胎肝。这些红系-髓系祖细胞具备多向分化潜能,可生成红细胞、巨核细胞以及多种髓系细胞。更为重要的是,红系-髓系祖细胞来源的循环巨噬细胞前体自胚胎器官发生启动阶段(约E9.5)开始,广泛播散并同步定植于全身各组织,随后在局部微环境的塑形下,逐步分化为不同谱系的组织驻留巨噬细胞^[1-2,8]。

相比之下,胚胎期的造血干细胞是否直接参与组织驻留巨噬细胞的起源与分化,仍存在较大争议。

谱系追踪的研究结果显示,胚胎期造血干细胞对巨噬细胞群体起源的贡献甚微,甚至不参与巨噬细胞的产生^[2]。但这一结论并非绝对:例如,Myb基因是造血干细胞发育的必需因子。但在胚胎期,Myb基因缺陷的小鼠破骨细胞仍可发育,说明破骨细胞主要由红系-髓系祖细胞分化而来。但成年期的破骨细胞可融合造血干细胞来源的单核细胞,形成嵌合体,从而维持多核巨细胞的稳态与功能^[9];此外,肠道黏膜固有层组织驻留巨噬细胞是少数实例之一,其在稳态下仍需要依赖造血干细胞持续补充^[10]。总体而言,成年期循环单核细胞主要起源于定型造血阶段形成的造血干细胞,在稳态条件下对组织驻留巨噬细胞的贡献有限;但在炎症、组织损伤等病理状态下,造血干细胞来源的单核细胞可通过CCR2等趋化通路被大量招募,不同组织的微环境赋予这些招募而来的单核细胞独特的分化轨迹,体现出高度

表1 不同组织驻留巨噬细胞的标志物

Table 1 Markers of tissue-resident macrophages in different organs

组织类型 Tissues	起源类型 Developmental origin	核心标志物 Markers	谱系特异小鼠模型 Lineage-tracing mouse models
Brain (microglia)	EMP	P2RY12, TREM2, CX3CR1	<i>Cx3cr1-CreERT2;Rosa26-LSL-YFP</i> <i>Sall1-CreERT2;Rosa26-LSL-tdTomato</i>
Liver (Kupffer cell)	EMP	CLEC4F, TIMD4, CD163	<i>Clec4f-Cre;Rosa26-LSL-tdTomato</i> <i>Csf1r-Mer-iCre-Mer;Rosa26-LSL-YFP</i>
Lung (alveolar macrophage)	EMP	Siglec-F, CD11c, MARCO	<i>Csf1r-Mer-iCre-Mer;Rosa26-LSL-YFP</i>
Intestine (lamina propria macrophages)	EMP and ES	CX3CR1, CD64, MHC-II ^{low}	<i>Csf1r-Mer-iCre-Mer;Rosa26-LSL-YFP</i>
Bone (osteoclast)	EMP and ES	TRAP, CTSK, RANK	<i>Csf1r-Mer-iCre-Mer;Rosa26-LSL-YFP</i>

的组织特异性, 成为补充巨噬细胞的重要新来源(表1)^[7]。

2 组织驻留巨噬细胞的分子决定机制

组织驻留巨噬细胞的起源与发育由多层级因素共同调控, 主要包括转录因子介导的谱系定向分化、细胞因子介导的存活与增殖信号以及稳定组织特异性的表观遗传修饰。在发育早期阶段, 首先由组织驻留巨噬细胞祖细胞启动核心巨噬细胞转录程序, 驱动细胞从胚外红系-髓系祖细胞向组织特异性的驻留巨噬细胞分化。在此过程中, 各个组织的特异性转录因子选择性表达和积累促使不同巨噬细胞亚群朝着不同分化途径和功能表型分化^[11]。这些细胞分化的具体机制研究尚浅, 仍需要更深入的探索。PU.1是巨噬细胞谱系的主要调控因子, 持续表达于不同造血波来源的祖细胞中, 在巨噬细胞分化途径中起到决定作用; 而SALL1、PPARG、SPIC、ID3、GATA6、IRF8及CEBPA/B等谱系特异性转录调控因子, 则进一步诱导红系-髓系祖细胞向小胶质细胞、肺泡巨噬细胞、红髓巨噬细胞、库普弗细胞及大腹腔巨噬细胞前体等特定亚群分化^[11-18]。

除转录程序外, 细胞因子信号对组织驻留巨噬细胞的组织定植、存活与扩增也尤为重要。集落刺激因子1(colony-stimulating factor 1, CSF1)及其受体CSF1R(colony-stimulating factor 1 receptor)是维持多数组织驻留巨噬细胞群体稳态的核心信号分子^[19]; 而IL-34作为CSF1R的同源配体, 则在脑和皮肤等特定组织中发挥不可替代的作用, 选择性调控局部组织驻留巨噬细胞的发育与维持^[20]。表观遗传调控主要通过调节染色质的开放/关闭状态(染色质的可及性), 决定基因的激活与表达模式, 进而让组织驻留巨噬细胞保持对组织的特异性功能。胚胎来源的组

织驻留巨噬细胞在发育过程中获得稳定的表观遗传印记(如甲基化、组蛋白修饰), 在胚胎期就已定型, 且终生稳定, 在成年阶段仍能维持胚胎期建立的转录程序与功能特征^[21]; 相比之下, 来源于造血干细胞的巨噬细胞缺乏此类固化印记, 表现出更强的环境选择的可塑性^[7,22]。

3 组织驻留巨噬细胞的亚型

组织驻留巨噬细胞的异质性是机体维持组织稳态与执行免疫监视的核心基础, 其亚群划分以起源特异性、转录组特征及功能分工为核心标准, 赋予组织驻留巨噬细胞高度组织适应性^[1,7,19]。依据发育起源, 组织驻留巨噬细胞可明确分为两大亚群: 胚胎期起源亚群主要源自卵黄囊红系-髓系祖细胞或胎肝造血前体细胞, 典型代表包括脑小胶质细胞、肝脏库普弗细胞及肺部组织的肺泡巨噬细胞, 这类亚群在成年后通过局部自我更新维持群体稳定性, 不依赖循环单核细胞的补充^[11,23]; 成年招募型亚群则主要分布于肠道、皮肤等组织微环境, 在稳态及炎症状态下均依赖循环单核细胞的分化补充, 与胚胎起源亚群功能协同^[1,19]。

从转录组特征与功能特化角度, 各组织驻留巨噬细胞亚群的身份由谱系特异的转录调控因子及表面标志物共同定义, 且功能和组织生理需求密切相关^[7]。例如: 脑小胶质细胞高表达SALL1、TMEM119及P2RY12, 依赖神经元分泌的IL-34维持免疫监视与突触修剪功能^[12,20]; 肝脏库普弗细胞以GATA6为关键转录调控因子, 高表达CD68及CD163, 参与肝脏代谢稳态与铁循环调控^[14,17]; 肺部组织肺泡巨噬细胞特征性表达CD11c与MARCO, 核心功能为表面活性物质清除及炎症平衡调控^[13]。此外, 基于功能状态的可塑性划分进一步丰富了组织

驻留巨噬细胞的亚群结构: 稳态维持型亚群高表达IL-10等抗炎因子, 参与并调控组织修复与内环境稳态; 免疫应答型亚群在病原体或损伤信号刺激下, 可极化为促炎表型, 通过分泌促炎因子参与病原体清除^[1,7]。这种多层次、兼具稳定性与可塑性的亚群架构, 构成了组织驻留巨噬细胞参与的组织免疫调控系统。

4 组织驻留巨噬细胞的生理功能

组织驻留巨噬细胞呈现组织特异性, 在不同组织有相应的亚型(例如脑中的小胶质细胞、肝脏中的库普弗细胞、表皮中的朗格汉斯细胞等)。这种亚群结构的多样性是其执行组织特异性功能的基础。组织驻留巨噬细胞的胚胎发育谱系为其建立了独特的转录与表观遗传印记, 该印记既限定了其稳态下的功能属性, 也决定了其在病理环境中的表型可塑性及疾病调控潜能。

胚胎来源的组织驻留巨噬细胞在特定组织定植后, 受到局部微环境的持续驯化, 形成与组织生理需求高度匹配的功能程序。该适应性过程依赖组织驻留巨噬细胞表达的多种环境感受器, 这类感受器可动态监测并整合组织内渗透压、pH值、温度、机械应力及缺氧等关键生理参数, 识别细胞外基质组分等微环境信号, 同时感知受损或异常细胞相关信号以及病原体相关分子模式等危险信号。通过对上述环境信息的适应性应答, 组织驻留巨噬细胞被功能性重塑为高度特化的效应细胞, 在清除受损细胞、微调炎症反应及重塑细胞外基质中发挥核心作用, 从而实现组织稳态的维持^[24-33]。

组织驻留巨噬细胞的功能特化高度由组织定位及发育起源共同决定。具体而言, 在腹腔中常驻的大腹膜巨噬细胞, 参与腹腔屏障防御并辅助B细胞功能, 而来源于骨髓的小腹膜巨噬细胞则主导促炎反应^[34]。肝脏中的库普弗细胞专司衰老和损伤红细胞的清除, 并通过铁转运蛋白介导机体铁循环, 是维持全身铁稳态的关键枢纽^[35-36]。肺泡巨噬细胞定植于肺泡上皮表面, 通过清除病原体及表面活性物质以维持气道功能。其功能缺陷和肺泡蛋白沉积症密切相关, 也可显著增加感染风险^[37]。肾脏组织驻留巨噬细胞负责监测肾小管周围毛细血管的内皮转运及免疫复合物的清除^[31]。脂肪巨噬细胞通过分泌生长因子调控脂肪储存^[30]。小胶质细胞则发挥突触

修剪、凋亡细胞清除及免疫耐受维持的功能^[38-40]。相对地, 炎症或损伤的病理状态下募集的骨髓来源巨噬细胞展现出更广泛的可塑性及急性炎症响应能力, 与胚胎来源组织驻留巨噬细胞形成功能互补^[19]。

组织驻留巨噬细胞最终表型与功能究竟更多取决于细胞固有谱系遗传程序, 还是由局部组织微环境信号主导, GLASS团队^[41]的系列研究揭示了在不同器官中先天与后天因素权重存在的显著差异。在肝脏原有库普弗细胞耗竭后, 循环单核细胞会迁入肝脏并逐步分化为功能成熟的库普弗细胞, 其基因表达谱与胚胎来源的库普弗细胞趋同。这一过程不依赖前体细胞的谱系预先限定, 由肝脏微环境独立驱动^[41]。该分化过程由两步级联调控, 第一步依赖肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)表达的NOTCH配体DLL4与单核细胞表面NOTCH受体结合, 进而激活Notch-RBPJ通路, 并快速诱导NR1H3等库普弗细胞谱系决定转录因子; 第二步通过肝血窦内皮细胞分泌的TGF β 家族配体(TGF β 1、BMP2等)与肝细胞来源的氧化固醇(如desmosterol)协同作用, 结合库普弗细胞前体表达的受体(TGFBR1、BMPRI1A等)激活SMAD信号通路, 维持*Clec4f*、*Cd51*等库普弗细胞特异性基因的持续表达, 促进细胞功能成熟。此外, 即便存在个体遗传差异, 肝脏微环境仍通过非细胞自主性信号主导库普弗细胞的稳态表型, 其中瘦素-STAT3信号通路起核心调控作用。而自然遗传变异不决定其基础稳态表型, 仅调控细胞对急性刺激(如LPS诱导炎症)的应答强度, 印证了肝脏微环境具备超越前体细胞固有谱系的重编程能力^[42]。

与肝脏微环境主导的细胞表型调控模式不同, 在大脑中, 小胶质细胞的身份确立主要受细胞内在的谱系程序支配, 其中谱系决定转录因子SALL1发挥了决定性作用。超级增强子通过染色质环化特异性调控*Sall1*转录, 在转录层面实现选择性高表达。SALL1与SMAD4形成功能复合物, 协同激活*P2ry12*、*Tmem119*等标志物, 并抑制促炎基因调控元件, 共同维持细胞特有表型。敲除该超级增强子会导致SALL1表达缺失, 引发染色质构象广泛紊乱(如A/B区室转换), 导致细胞丧失核心身份特征; 即使置于完整大脑微环境中, 其身份特征仍不可恢复。这证实了SALL1介导的谱系程序是小胶质细胞身份的决定性因素^[43]。

综上所述, 组织驻留巨噬细胞的命运决定于组织特异性调控。在大脑这类功能高度特化、要求长期稳定的器官中, 以SALL1为代表的谱系因子通过对核心转录网络与染色质结构的调控, 维持小胶质细胞身份, 从而确保神经微环境的稳态^[43]。而在肝脏这类持续维持代谢与免疫功能的器官中, 层级化的微环境信号主导髓系前体重编程, 赋予其库普弗细胞特异性功能, 表现出显著环境可塑性^[41-42]。在病理状态下, 两种机制协同整合, 共同决定细胞应激反应与命运归宿, 为机体在不同生理病理情境中维持免疫平衡提供了至关重要的细胞基础。

5 巨噬细胞在肿瘤中的功能

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞及异常细胞外基质构成的复杂生态微系统。其特有的信号刺激网络与代谢环境通过多维调控机制, 深度调控巨噬细胞的分化表型与功能, 并以此主导肿瘤的发生发展过程。依据不同的发育起源与组织定位可将肿瘤微环境中巨噬细胞分为组织驻留巨噬细胞和骨髓来源巨噬细胞两大类^[44-45]。

5.1 组织驻留巨噬细胞在肿瘤中的功能

巨噬细胞在肿瘤发展过程中具有两面性, 既有抑瘤作用又有促肿瘤作用, 以肝癌为例, 库普弗细胞起源于卵黄囊, 而招募型肿瘤相关巨噬细胞则源自骨髓造血干细胞, 二者维持独立的谱系且不发生相互转化。本团队前期曾通过单一谱系敲除小鼠模型证实, 库普弗细胞通过高表达谱系转录因子ID3及激活性受体DECTIN1, 并下调抑制性受体SIRPA, 维持对肿瘤细胞的高效吞噬清除能力^[16]。此外, 它们还在肿瘤-肝实质边界构建免疫屏障, 招募CD8⁺ T细胞与NK细胞对肿瘤细胞产生持续性杀伤作用^[16]。在非小细胞肺癌中, 肺部驻留巨噬细胞表现出相反的效应, 在肿瘤发生初期便定植于肿瘤病灶附近, 诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及调节性T细胞的招募和扩增, 帮助肿瘤细胞逃逸免疫监视^[46]。由此可见, 不同的组织具有不同的组织驻留巨噬细胞表型, 说明其功能极有可能取决于微环境的驯化。但目前尚未发现区分组织驻留巨噬细胞和募集型巨噬细胞的特异性表面标志物。

5.1.1 主要肿瘤高发器官中组织驻留巨噬细胞的特征及功能重编程 在主要肿瘤高发器官中, 组织驻留巨噬细胞的起源、表型及功能具有显著器官特异

性。在肿瘤微环境中, 组织驻留巨噬细胞的功能重编程是调控肿瘤进展的核心环节^[1,19]。

在肺部, 肺癌作为全球第一大癌种, 而肺部组织驻留巨噬细胞主要包括肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)和肺间质巨噬细胞(interstitial macrophages, IMs)两大类。肺泡巨噬细胞(表型为CD11c⁺MARCO⁺Siglec-F⁺)源自卵黄囊红系-髓系祖细胞, 依赖GM-CSF与PPAR γ 信号维持表型; 在稳态环境中负责表面活性物质清除与炎症平衡。在肿瘤微环境中, 肺泡巨噬细胞可被肿瘤细胞分泌的IL-4、CXCL8诱导为促肿瘤表型, 通过分泌IL-10、VEGF等因子促进血管生成并构建免疫抑制微环境, 而间质巨噬细胞(表型为CX3CR1⁺CD11b⁺Siglec-F⁻)则通过CCL2/CCR2轴招募单核细胞, 强化促肿瘤炎症微环境^[46-50]。

在肝内, 组织驻留巨噬细胞源自卵黄囊红系-髓系祖细胞, 以库普弗细胞(CLEC4F⁺CD68⁺)为核心, 受肝源性GATA6信号调控, 参与代谢稳态与铁循环调节^[14,17,41,51-52]。在肝癌进展中, 库普弗细胞可被肿瘤释放的脂质及缺氧信号诱导为促肿瘤表型, 分泌TGF β 、IL-6促进肝星状细胞活化与肿瘤组织的纤维化, 部分还可以分化成为脂质相关巨噬细胞(TREM2⁺), 通过促进免疫抑制加速肿瘤进展。此外, 单核细胞衍生的肝包膜巨噬细胞(liver capsular macrophages, LCMs)可参与中性粒细胞招募, 协助肿瘤实现免疫监视逃逸^[27,51,53-56]。

肠道固有层巨噬细胞(lamina propria macrophages, LPMs, 表型为CD64⁺MHC-II^{hi}CD206⁺)主要经CCR2信号招募循环单核细胞进行补充, 受肠道菌群及上皮细胞分泌的IL-10共同调控; 在稳态下可维持肠道屏障完整性, 并参与黏膜免疫平衡。

在结直肠癌肿瘤微环境中, 肿瘤源性CCL2、IL-4可诱导LPMs高表达精氨酸酶1(arginase 1, ARG1), 通过耗竭微环境中L-精氨酸抑制T细胞功能, 同时分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解细胞外基质, 促进肿瘤侵袭转移^[11,49,57-58]。黏膜下层存在胚胎起源且可自我更新的组织驻留巨噬细胞亚群, 该亚群与LPMs协同调控肠道免疫平衡, 其功能失衡则加剧肿瘤进展^[19]。

在乳腺组织中, 胚胎起源与单核起源的巨噬细胞共存且协同发挥作用。在乳腺癌微环境中, 高表达FOLR2、TREM2等特征分子, 通过分泌SPP1、

VEGF等因子促进肿瘤干细胞更新与血管新生。缺氧环境可诱导其表达HIF-1 α , 增强乳酸代谢作用并强化其免疫抑制表型^[7,19]。

在脑组织中, 组织驻留巨噬细胞以小胶质细胞(microglia, Sall1⁺TMEM119⁺P2RY12⁺)为核心, 完全源自卵黄囊前体, 依赖神经元分泌的IL-34维持存活并行使稳态调控功能^[12]。在胶质母细胞瘤微环境中, 肿瘤释放的A β 、 α -突触核蛋白等病理信号可驱动小胶质细胞分泌IL-1 β 、TNF- α 以支持肿瘤生长, 并上调PD-L1抑制T细胞功能, 与浸润的单核细胞来源的巨噬细胞共同构建高度免疫抑制微环境^[20-22]。

5.1.2 组织细胞微环境对组织驻留巨噬细胞的调控
组织微环境通过细胞因子信号、代谢重编程、物理微环境及转录与表观遗传精细调控组织驻留巨噬细胞的表型与功能可塑性。

(1) 细胞因子信号。CSF1/IL-34通过结合CSF1R信号维持组织驻留巨噬细胞的存活与增殖, 并驱动其向促肿瘤表型分化; 而IL-4、IL-10及TGF β 等因子则显著抑制组织驻留巨噬细胞的炎症应答, 诱导精氨酸酶1、CD163等免疫抑制标志物高表达, 强化免疫耐受微环境^[59-63]。

(2) 代谢重编程。肿瘤细胞通过糖酵解产生的大量乳酸, 激活STAT3信号通路及上调CSF1R表达, 促进组织驻留巨噬细胞向免疫抑制状态极化并增强单核细胞招募作用; 在胆固醇代谢紊乱状态下, 组织驻留巨噬细胞摄取肿瘤释放的胆固醇形成脂质负载表型, 抑制免疫激活相关基因转录, 促进肿瘤发展^[52,64-65]。

(3) 物理微环境。细胞外基质硬度增高可激活Piezo1离子通道, 促进组织驻留巨噬细胞分泌CSF1并向免疫抑制表型极化; 肿瘤核心区的缺氧微环境则诱导HIF-1 α 稳定表达, 上调VEGF、CCL18等效应分子表达, 加速异常血管生成, 增强免疫逃逸作用^[27,29]。

(4) 转录与表观遗传。组织特异性信号(如肝脏GATA6、肺脏PPAR γ 等)塑造组织驻留巨噬细胞的组织特异性转录程序, 决定其组织适配性^[13,17,41,51]。此外, 肿瘤微环境诱导的组蛋白乳酸化、H3K4me3甲基化等表观遗传修饰, 可调控组织驻留巨噬细胞的抗炎因子分泌与促肿瘤基因表达, 增强其在肿瘤进展中的作用^[19,41,66-67]。

5.2 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的功能

肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤免疫抑制微环境的

主要构筑者, 其通过免疫抑制、代谢调控、血管新生及转移前微环境构建等多重机制协同驱动肿瘤的进展。

在免疫抑制上, 肿瘤相关巨噬细胞高表达PD-L1、B7-H4等免疫检查点分子, 直接抑制T细胞的活化与效应功能; 同时, 通过CD47/SIRP α 、CD24/Siglec-10等抑制性信号通路传递“别吃我”的信号, 协助肿瘤细胞逃逸吞噬清除^[68-70]。肿瘤相关巨噬细胞SPP1的高表达是界定其免疫抑制亚群、解析肿瘤免疫微环境重塑机制的关键分子标志。SPP1阳性肿瘤相关巨噬细胞通过多重机制介导免疫逃逸: 通过SPP1-CD44轴直接作用于CD8⁺T细胞等淋巴细胞, 抑制其增殖并诱导功能耗竭; 与肿瘤相关成纤维细胞等基质细胞协同, 构建阻碍免疫细胞浸润的物理与生化屏障; 调控局部细胞因子, 促进TGF β 、IL-10等抑制性因子分泌, 维持免疫耐受微环境^[71-72]。在临床相关研究中, SPP1阳性肿瘤相关巨噬细胞浸润水平与肝癌、肺癌、结直肠癌等多种实体瘤患者的不良预后独立相关。SPP1高表达与免疫治疗耐药以及PD-1/PD-L1抑制剂耐药密切相关, SPP1高表达可作为预测治疗应答不佳的潜在生物指标^[71,73]。

在代谢层面, 肿瘤相关巨噬细胞上调精氨酸酶1(ARG1)和吲哚胺-2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)的水平, 耗竭肿瘤微环境中的关键氨基酸(精氨酸与色氨酸), 这会引起T细胞增殖受限、代谢异常, 细胞因子分泌水平下降, 同时也会诱导调节性T细胞分化^[59,74]。此外, 肿瘤相关巨噬细胞糖酵解高度活跃, 导致乳酸大量积累于肿瘤病灶。乳酸不仅会酸化微环境、抑制免疫细胞的正常功能, 而且还是组蛋白乳酸化的发生底物, 诱导肿瘤微环境呈现免疫抑制表型^[59]。肿瘤相关巨噬细胞还可以通过IL-10/TGF β 等抑制细胞因子的作用协同增强上述免疫抑制效果(直接抑制效应免疫细胞、介导树突状细胞功能失常、诱导系统免疫耐受)^[57]。肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤细胞之间代谢耦联, 肿瘤相关巨噬细胞产生的乳酸被肿瘤细胞摄取后进入三羧酸循环并参与生物合成, 并稳定HIF-1 α 信号轴抑制抗肿瘤免疫^[67,75]。在脂质代谢中, 游离脂肪酸被脂质相关的巨噬细胞亚型(如TREM2⁺TAM亚群)大量摄取用于自身氧化供能或经ABCA1等转运体供给肿瘤细胞快速增殖所需的膜合成^[53,65]。

肿瘤相关巨噬细胞可以分泌PDGF、VEGF-A

和Ang-2等促血管生成因子, 直接诱导肿瘤新生血管形成, 为肿瘤提供营养并促进转移, 促进肿瘤生长与侵袭^[76-78]。肿瘤相关巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶(如MMP2、MMP9等)可降解细胞外基质, 为肿瘤细胞迁移开辟物理通道。基质降解产物(如胶原片段)可反向激活肿瘤相关巨噬细胞, 形成正反馈循环通路以持续推动肿瘤的生长和侵袭^[79-80]。此外, 肿瘤相关巨噬细胞分泌的EGF、HGF和SPP1等生长因子可激活肿瘤细胞内的PI3K/AKT、STAT3及EMT相关通路, 增强其增殖与转移能力^[40,72-73,81-82]。

转移前微环境的构建。在原发灶中, 肿瘤相关巨噬细胞分泌VEGF-C/D诱导分化新生淋巴管, 并释放CCL2、CXCL12等趋化因子, 招募骨髓源性细胞至远端器官, 启动转移前微环境的形成^[83-85]。当循环肿瘤细胞抵达后, 预先定植于微环境中的细胞分泌纤连蛋白等黏附分子和IL-10/TGF β 等免疫抑制分子可协助肿瘤细胞的定植、生存与克隆扩增^[86-87]。

6 靶向巨噬细胞的治疗策略

随着对巨噬细胞在肿瘤微环境中可塑性表型认知的深化, 相关治疗策略的研发, 已从最初的非特异性干预, 逐渐向精准调控与功能重塑的方向演进。

6.1 第一代策略: 清除与募集阻断

早期研究的治疗策略主要是直接减少肿瘤相关巨噬细胞的数量: 阻断肿瘤相关巨噬细胞生存与招募的关键信号通路。CSF1/CSF1R信号通路是维持肿瘤相关巨噬细胞存活的关键, 一项该通路抑制剂(Pexidartinib)的III期临床试验证实, 阻断CSF1/CSF1R信号通路可加速耗竭髓鞘细胞瘤中的巨噬细胞, 其肿瘤缓解率显著优于对照组^[60]。但CSF1R抑制剂单药的治疗效果在大多数实体瘤中较有限, 推测原因在于CSF1R抑制剂也同其他脱靶药物一样将产生非特异性的对生理功能性的组织驻留巨噬细胞(库普弗细胞等)的消耗, 从而产生脱靶效应, 造成肝毒性、组织稳态紊乱等副作用^[61]。虽然在实验小鼠肿瘤模型中已有研究表明阻断巨噬细胞招募可延缓肿瘤生长^[49,88], 但在临床试验中未能达到预期效果^[89]。在临床前小鼠模型中发现, 在对小鼠进行连续CCL2抑制剂治疗后停止给药, 单核细胞进入转移灶引起髓系细胞反弹, 促进肿瘤新生血管形成, 加速转移进展^[50,90-91]。以上结果提示, 探索治疗策略不能仅考虑减少巨噬细胞数量, 这会破坏免疫

稳态^[92], 应该从精准的诱导肿瘤相关巨噬细胞亚群招募、巨噬细胞亚群清除两方面考虑问题。

6.2 第二代策略: 功能重编程

随着对肿瘤相关巨噬细胞表型可塑性的认识不断深入, 治疗策略的研究方向逐渐向“功能重编程”转变, 旨在逆转其免疫抑制状态, 从而恢复或赋予肿瘤相关巨噬细胞的抗肿瘤功能。目前的研究方向集中于以下三个方面。①激活正向信号。例如CD40激动剂能够激活肿瘤相关巨噬细胞内的NF- κ B通路, 增强其抗原呈递能力并且促进T细胞的活化, 且其与化疗的联合已在临床试验中展现出治疗潜力^[93-94]。另外PI3K γ 抑制剂可以解除肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制状态, 从而显著提高PD-1/PD-L1免疫治疗的效果^[95-96]。②阻断抑制性信号。CD47-SIRP α 轴是肿瘤逃逸免疫监视的重要信号通路, 阻断该通路已成为恢复巨噬细胞吞噬功能的重要策略, 新型药物可通过Fc片段工程化改造, 或研发靶向CD47与PD-L1的双特异性抗体, 在提升药物安全性的同时依然保留了协同抗肿瘤活性^[97-99]。③干预代谢与表观遗传。对肿瘤相关巨噬细胞特有的代谢与表观遗传景观进行干预是另一前沿方向。例如, 精氨酸作为半必需氨基酸, 在巨噬细胞和T细胞代谢、活化以及表观修饰中都具有重要作用, 精氨酸酶1(ARG1)抑制剂可缓解肿瘤微环境中的精氨酸耗竭, 从而改善巨噬细胞和T细胞功能; 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂则有助于逆转抑制性染色质修饰^[54,66,100-101]。

6.3 第三代策略: 细胞工程化改造

细胞工程技术的进展为巨噬细胞治疗提供了新策略。通过基因工程使巨噬细胞表达靶向肿瘤抗原的嵌合抗原受体, 由此构建的嵌合抗原受体巨噬细胞, 不仅能够保留巨噬细胞固有的肿瘤浸润、吞噬杀伤及抗原提呈能力, 还能主动重塑免疫抑制性肿瘤微环境, 在实体瘤的治疗中显示出巨大潜力^[102-103]。

随着嵌合体抗原设计的持续演进, 巨噬细胞嵌合体抗原的设计已从最初的单一信号域, 发展为整合复合信号及功能强化集成的设计。第二代及第三代设计引入了复合胞内信号域(如整合TLR、CD40等信号模块), 协同实现了靶向识别、促炎极化以及免疫激活。例如, 整合T细胞来源的CD3 ζ 信号与TLR4的TIR结构域构建巨噬细胞嵌合体抗原, 既可

保留巨噬细胞固有吞噬功能,又可通过持续激活NF- κ B通路促进促炎因子分泌,逆转肿瘤微环境介导的免疫抑制效应^[104]。除此之外,在嵌合抗原受体结构上增加一些特定细胞因子表达盒有利于促进抗原交叉提呈以及激活内源性巨噬细胞的免疫反应^[105-106]。

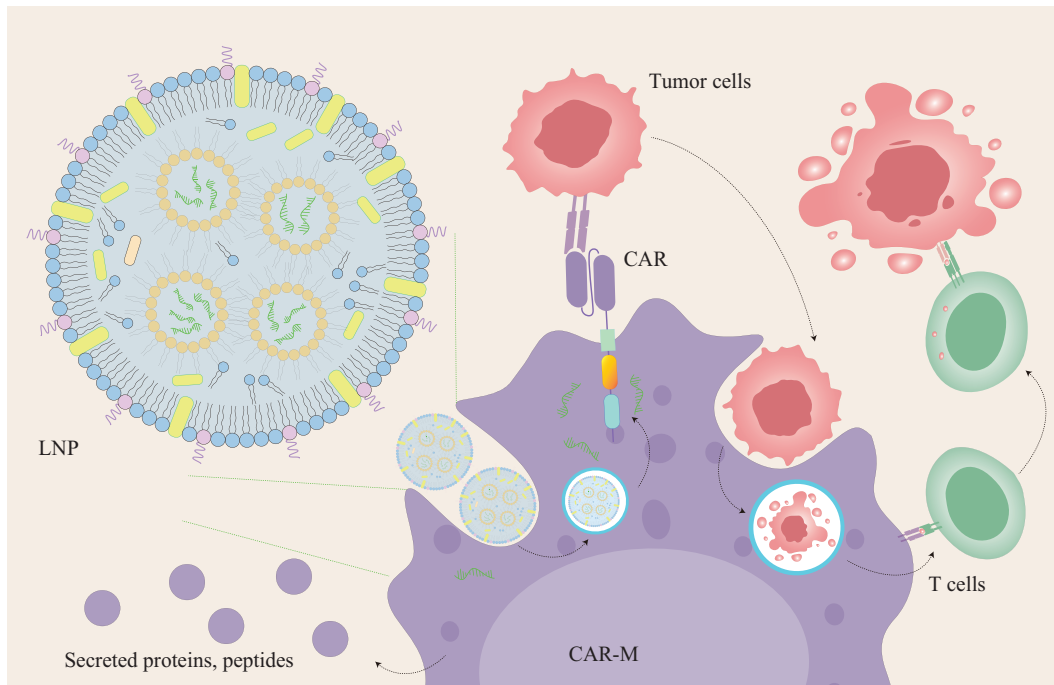
稳定、可规模化生产的细胞来源是实现嵌合抗原受体巨噬细胞临床转化的关键。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的嵌合抗原受体巨噬细胞不仅可提供可观的细胞数量也方便进行精准基因编辑^[106-107]。此外,同样最具前景的策略还有体内原位编程技术的开发,例如图2所示,利用靶向性脂质纳米颗粒将编码嵌合抗原受体的mRNA靶向递送至体内目标区域的巨噬细胞,使其在原位转化为嵌合抗原受体巨噬细胞,可简化制备流程、降低药物毒性和制药成本^[104]。在多种实体瘤临床前模型中,例如针对HER2、间皮素等靶点进行设计的嵌合抗原受体巨噬细胞,均显示出显著的临床

前治疗疗效。而且,嵌合抗原受体巨噬细胞与免疫检查点抑制剂、CD47阻断剂或CSF1R抑制剂联合应用,可产生协同效应,显著增强抗肿瘤免疫应答,展示出广阔的治疗前景^[106]。

此外,可塑性调控巨噬细胞的理念在不同疾病中具有广泛适用性。例如,利用PPAR γ 激动剂将促纤维化的库普弗细胞重编程为抗炎表型,以治疗肝纤维化^[108];利用TREM2激动剂减轻小鼠创伤性脑损伤产生的神经损伤,或者增强小胶质细胞对淀粉样蛋白斑块的清除能力,以改善阿尔茨海默病的症状^[55-56]。这些研究证实精准靶向激活巨噬细胞固有的吞噬、组织修复、抗炎功能,安全高效,也避免了广谱性治疗的潜在危害。

6.4 巨噬细胞治疗的瓶颈

巨噬细胞治疗的核心挑战在于其吞噬清除功能可诱发不利后续反应。与T细胞疗法直接激活特异性抗肿瘤免疫应答的正向免疫循环模式不同,巨噬细胞吞噬凋亡细胞(如凋亡肝细胞)后,选择性上



使用脂质体纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)包载编码嵌合抗原受体的mRNA,可以实现靶向性递送至体内目标区域的巨噬细胞群,并在细胞质中释放mRNA,使巨噬细胞直接在特定组织器官原位转化为表达嵌合抗原受体的巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophage, CAR-M),CAR的结构设计可整合TLR、CD40等胞内信号域,使其同时具备靶向识别、促炎极化以及免疫激活的功能,进而增强肿瘤杀伤能力。

LNP (lipid nanoparticle)-encapsulated CAR (chimeric antigen receptor) mRNA enables targeted *in vivo* delivery to macrophage populations. Upon cytoplasmic release, the mRNA directly reprograms macrophages *in situ* into CAR-M (chimeric antigen receptor macrophage). By incorporating intracellular signaling domains such as those from TLR and CD40 into the CAR structure, these engineered macrophages acquire targeted recognition, pro-inflammatory polarization, and immune activation functions, thereby enhancing their anti-tumor activity.

图2 脂质体纳米颗粒递送激活巨噬细胞图

Fig.2 Schematic diagram of macrophage activation by LNP-mediated delivery

调 CD274(PD-L1)、SOCS1 等抑制性分子表达, 分泌 IL-10 等抗炎因子, 促进免疫耐受微环境的形成。因此优化巨噬细胞治疗策略的关键是, 在提升吞噬功能的同时, 改善吞噬后诱发的免疫抑制微环境。通过差异化调控凋亡细胞识别受体(如 AXL/MERTK), 或阻断吞噬后触发的关键抑制性信号通路(如 SOCS1-STAT3 轴), 有望将吞噬过程与促炎及免疫激活效应相耦联, 从而逆转免疫抑制微环境^[109]。

7 未来挑战

尽管目前对组织驻留巨噬细胞在肿瘤微环境中可塑性的研究已取得一定进展, 但其核心机制问题尚未完全明确, 这也是直接制约靶向干预策略的精准设计与临床转化的关键。而肿瘤微环境驱动巨噬细胞促肿瘤表型可逆与否的问题也未得到充分说明。现阶段难以准确鉴定调控组织驻留巨噬细胞可塑性向稳定促肿瘤表型转变的表观遗传事件, 例如免疫抑制相关基因(如 *ARG1*)表达的表观遗传锁定机制; 局部微环境因子(如乳酸、腺苷、CSF1)与组织驻留巨噬细胞固有表观遗传景观的相互作用权重, 并解析协同或拮抗作用产生的机制^[110]。琥珀酸、 α -酮戊二酸是肿瘤微环境中累积的特定代谢中间物, 它们通过影响染色质修饰酶活性来塑造组织驻留巨噬细胞表型。但这类代谢物能否精准调控促炎或免疫抑制相关基因簇的表观遗传, 需要借助表观基因组学等多模态技术并结合代谢通路扰动模型进行多角度的验证和探索^[64]。同时, 不同发育起源(卵黄囊来源与成体骨髓来源)及组织定位的组织驻留巨噬细胞, 对微环境重编程的敏感性及其信号去除后的功能恢复潜能是否存在系统性差异, 也需要通过严谨的比较研究验证^[111]。

在临床转化层面, 现有干预策略普遍缺乏对肿瘤相关巨噬细胞与稳态功能组织驻留巨噬细胞的区分能力, 易导致对后者的非特异性损伤。因此, 开发基于组织驻留巨噬细胞特异性表面标志物的智能递送系统(例如微环境响应型纳米颗粒或抗体偶联药物)至关重要, 其核心目标在于实现对促肿瘤性组织驻留巨噬细胞亚群的精准干预^[51,62,112]。此外, 肿瘤微环境具有高度冗余的代偿网络, 单一干预往往疗效有限。未来的联合策略需基于机制协同性进行设计: 例如, 序贯应用 CSF1R 抑制剂与 CD40 激动剂或免疫检查点阻断剂, 可能更有效地重塑免疫微环境;

而将嵌合抗原受体巨噬细胞疗法与靶向代谢或免疫抑制通路的药物联用, 则是维持其抗肿瘤功能持久性的关键所在^[48,58,113-114]。

8 结论与展望

组织驻留巨噬细胞是肿瘤微环境的关键组分, 在调节免疫中起重要作用。本文系统梳理了组织驻留巨噬细胞的起源, 并梳理了由早期的非特异性清除, 逐步演进到功能重编程、代谢调控与细胞工程化改造的精准靶向干预模式。此外, 单纯耗竭巨噬细胞的策略已显现局限性, 而通过重塑其功能状态以恢复或增强抗肿瘤免疫效应, 更具发展前景。

展望未来, 该领域的突破仍有赖于对组织驻留巨噬细胞起源决定、功能可塑性及其在肿瘤微环境中动态行为等核心科学问题的深入解析, 并依托多学科交叉技术的协同推进。上述策略通过标志物引导的精准靶向递送、机制驱动的理性联合治疗以及动态可视化的疗效监测, 有望将肿瘤微环境中促肿瘤的肿瘤相关巨噬细胞重新塑造为抗肿瘤免疫应答的关键效应单元, 从而为难治性实体瘤患者开辟新的治疗路径。

参考文献 (References)

- [1] LAZAROV T, JUAREZ-CARRENO S, COX N, et al. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages [J]. *Nature*, 2023, 618(7966): 698-707.
- [2] COX N, POKROVSKII M, VICARIO R, et al. Origins, biology, and diseases of tissue macrophages [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 313-44.
- [3] GEISSMANN F, MASS E. A stratified myeloid system, the challenge of understanding macrophage diversity [J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(6): 353-6.
- [4] SCHULZ C, GOMEZ PERDIGUERO E, CHORRO L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. *Science*, 2012, 336(6077): 86-90.
- [5] GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841-5.
- [6] LIU Z, GU Y, CHAKAROV S, et al. Fate Mapping via Ms4a3-expression history traces monocyte-derived cells [J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1509-25.e19.
- [7] PARK M D, SILVIN A, GINHOUX F, et al. Macrophages in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4259-79.
- [8] LAZAROV T, LOYHER P L, YANG H, et al. Characterization of the mammalian prodefinitive angio-hematopoietic lineage [J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(113): eadt6616.
- [9] JACOME-GALARZA C E, PERCIN G I, MULLER J T, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 541-5.

- [10] BAIN C C, BRAVO-BLAS A, SCOTT C L, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10): 929-37.
- [11] MASS E, BALLESTEROS I, FARLIK M, et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis [J]. *Science*, 2016, 353(6304): aaf4238.
- [12] BUTTGEREIT A, LELIOS I, YU X, et al. Sall1 is a transcriptional regulator defining microglia identity and function [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1397-406.
- [13] BAKER A D, MALUR A, BARNA B P, et al. Targeted PPAR γ deficiency in alveolar macrophages disrupts surfactant catabolism [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1325-31.
- [14] HALDAR M, KOHYAMA M, SO A Y, et al. Heme-mediated SPI-C induction promotes monocyte differentiation into iron-recycling macrophages [J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1223-34.
- [15] KOHYAMA M, ISE W, EDELSON B T, et al. Role for Spi-C in the development of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7227): 318-21.
- [16] DENG Z H, LOYHER P L, LAZAROV T, et al. The nuclear factor ID3 endows macrophages with a potent anti-tumour activity [J]. *Nature*, 2024, 626(8000): 864-73.
- [17] ROSAS M, DAVIES L C, GILES P J, et al. The transcription factor Gata6 links tissue macrophage phenotype and proliferative renewal [J]. *Science*, 2014, 344(6184): 645-8.
- [18] GOSSELIN D, SKOLA D, COUFAL N G, et al. An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity [J]. *Science*, 2017, 356(6344): eaal3222.
- [19] GUAN F, WANG R X, YI Z J, et al. Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 93.
- [20] DEVLIN B A, NGUYEN D M, RIBEIRO D, et al. Excitatory-neuron-derived interleukin-34 supports cortical developmental microglia function [J]. *Immunity*, 2025, 58(8): 1948-65.e6.
- [21] KLOOSTERMAN D J, ERBANI J, BOON M, et al. Macrophage-mediated myelin recycling fuels brain cancer malignancy [J]. *Cell*, 2024, 187(19): 5336-56.e30.
- [22] BIKFALVI A, DA COSTA C A, AVRIL T, et al. Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor microenvironment [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(1): 9-27.
- [23] GOMEZ PERDIGUERO E, KLAPPROTH K, SCHULZ C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 547-51.
- [24] KASHIO M, SOKABE T, SHINTAKU K, et al. Redox signal-mediated sensitization of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(17): 6745-50.
- [25] LINK T M, PARK U, VONAKIS B M, et al. TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(3): 232-9.
- [26] MACHNIK A, NEUHOFER W, JANTSCH J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism [J]. *Nat Med*, 2009, 15(5): 545-52.
- [27] FANG H Y, HUGHES R, MURDOCH C, et al. Hypoxia-inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia [J]. *Blood*, 2009, 114(4): 844-59.
- [28] LOBOV I B, RAO S, CARROLL T J, et al. WNT7b mediates macrophage-induced programmed cell death in patterning of the vasculature [J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 417-21.
- [29] SOLIS A G, BIELECKI P, STEACH H R, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity [J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 69-74.
- [30] COX N, CROZET L, HOLTMAN I R, et al. Diet-regulated production of PDGF β by macrophages controls energy storage [J]. *Science*, 2021, 373(6550): eabe9383.
- [31] STAMATIADIS E G, TREMBLAY M E, BOHM M, et al. Immune monitoring of trans-endothelial transport by kidney-resident macrophages [J]. *Cell*, 2016, 166(4): 991-1003.
- [32] GUO W, LI Z Y, ANAGNOSTOPOULOS G, et al. Notch signaling regulates macrophage-mediated inflammation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Immunity*, 2024, 7(10): 2310-27.
- [33] DENG Z H, MA S X, ZHOU H, et al. Tyrosine phosphatase SHP-2 mediates C-type lectin receptor-induced activation of the kinase Syk and anti-fungal TH17 responses [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 642-52.
- [34] DONG X H, FAN J Q, XIE W X, et al. Efficacy evaluation of chimeric antigen receptor-modified human peritoneal macrophages in the treatment of gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(3): 551-62.
- [35] KRISTIANSEN M, GRAVERSEN J H, JACOBSEN C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor [J]. *Nature*, 2001, 409(6817): 198-201.
- [36] TERPSTRA V, VAN BERKEL T J. Scavenger receptors on liver Kupffer cells mediate the *in vivo* uptake of oxidatively damaged red blood cells in mice [J]. *Blood*, 2000, 95(6): 2157-63.
- [37] TRAPNELL B C, WHITSETT J A, NAKATA K. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(26): 2527-39.
- [38] PAOLICELLI R C, BOLASCO G, PAGANI F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1456-8.
- [39] PARKHURST C N, YANG G, NINAN I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor [J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1596-609.
- [40] BALEVICIUTE A, TALBOT S. Macrophages promote nerve growth in both tumours and spinal cord [J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(5): 318.
- [41] SAKAI M, TROUTMAN T D, SEIDMAN J S, et al. Liver-derived signals sequentially reprogram myeloid enhancers to initiate and maintain Kupffer cell identity [J]. *Immunity*, 2019, 51(4): 655-70.e8.
- [42] BENNETT H, TROUTMAN T D, ZHOU E, et al. Discrimination of cell-intrinsic and environment-dependent effects of natural genetic variation on Kupffer cell epigenomes and transcriptomes [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(11): 1825-38.
- [43] FIXSEN B R, HAN C Z, ZHOU Y, et al. SALL1 enforces microglia-specific DNA binding and function of SMADs to establish microglia identity [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(7): 1188-99.
- [44] GULDNER I H, WANG Q, YANG L, et al. CNS-native myeloid cells drive immune suppression in the brain metastatic niche through Cxcl10 [J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1234-48.e25.

- [45] HUANG H Y, CHEN Y Z, ZHAO C, et al. Alternations in inflammatory macrophage niche drive phenotypic and functional plasticity of Kupffer cells [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9337.
- [46] CASANOVA-ACEBES M, DALLA E, LEADER A M, et al. Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells [J]. *Nature*, 2021, 595(7868): 578-84.
- [47] ZHANG D, WANG M, LIU G, et al. Novel FABP4⁺C1q⁺ macrophages enhance antitumor immunity and associated with response to neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy in NSCLC via AMPK/JAK/STAT axis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(10): 717.
- [48] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-74.
- [49] QIAN B Z, LI J, ZHANG H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 222-5.
- [50] BONAPACE L, COISSIEUX M M, WYCKOFF J, et al. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis [J]. *Nature*, 2014, 515(7525): 130-3.
- [51] GUILLIAMS M, BONNARDEL J, HAEST B, et al. Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches [J]. *Cell*, 2022, 185(2): 379-96, e38.
- [52] DAVID B A, ANDREATA F, CAMILLE BLÉRIOT C, et al. Kupffer cells in liver homeostasis and disease: from immune sentinels to metabolic gatekeepers [J]. *Nat Rev Immunol*, 2026, doi: 10.1038/s41577-026-01288-0.
- [53] YANG P, QIN H, LI Y Y, et al. CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5782.
- [54] ZHU C X, YAN K, CHEN L, et al. Targeting OXCT1-mediated ketone metabolism reprograms macrophages to promote antitumor immunity via CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(4): 690-703.
- [55] YAN J, ZHANG Y, WANG L, et al. TREM2 activation alleviates neural damage via Akt/CREB/BDNF signalling after traumatic brain injury in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 289.
- [56] ZHAO P, XU Y Z, JIANG L L, et al. A tetravalent TREM2 agonistic antibody reduced amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(661): eabq0095.
- [57] LIU C, CHIKINA M, DESHPANDE R, et al. Treg cells promote the SREBP1-dependent metabolic fitness of tumor-promoting macrophages via repression of CD8⁺ T cell-derived interferon- γ [J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 381-97, e6.
- [58] RUFFELL B, CHANG-STRACHAN D, CHAN V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 623-37.
- [59] BOHN T, RAPP S, LUTHER N, et al. Tumor immunoevasion via acidosis-dependent induction of regulatory tumor-associated macrophages [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(12): 1319-29.
- [60] TAP W D, GELDERBLUM H, PALMERINI E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 478-87.
- [61] BENNER B, GOOD L, QUIROGA D, et al. Pexidartinib, a novel small molecule CSF-1R inhibitor in use for tenosynovial giant cell tumor: a systematic review of pre-clinical and clinical development [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1693-704.
- [62] SUN Y, CRONIN M F, MENDONÇA M C P, et al. Sialic acid-targeted cyclodextrin-based nanoparticles deliver CSF-1R siRNA and reprogram tumour-associated macrophages for immunotherapy of prostate cancer [J]. *Eur J Pharmaceutical Sci*, 2023, 185: 106427.
- [63] JI L L, LI J X, HSU T W, et al. Pathophysiological roles of monocytes and macrophages in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2026, doi: 10.1038/s41577-026-01296-0.
- [64] MA G F, ZHANG Z L, LI P, et al. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 114.
- [65] WU H, HAN Y J, RODRIGUEZ SILLKE Y, et al. Lipid droplet-dependent fatty acid metabolism controls the immune suppressive phenotype of tumor-associated macrophages [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(11): e10698.
- [66] PIORCZYNSKI T, PAZOS M, TOLU S, et al. Dual HDAC and EZH2 inhibition modulates RFX5 activity to increase the immunogenicity of germinal center-derived B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2025, 146(Suppl.1): 1773.
- [67] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-80.
- [68] BARKAL A A, WEISKOPF K, KAO K S, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(1): 76-84.
- [69] CHEN C, ZHANG L, RUAN Z Y. GATA3 encapsulated by tumor-associated macrophage-derived extracellular vesicles promotes immune escape and chemotherapy resistance of ovarian cancer cells by upregulating the CD24/Siglec-10 axis [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2): 971-86.
- [70] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-6.
- [71] SUN L Z, CHU X J, KONG T T, et al. An SPP1-SOCS1 pathway constrains interferon responses in tumor-associated macrophages and shapes an immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Immunity*, 2026, 59(5): 1422-37, e9.
- [72] LIANG Q, PENG Y, ZHAO L Y, et al. Pulmonary macrophage-targeted RNAi and mRNA co-delivery via SORT lipid nanoparticles enhances immunotherapy in lung cancer [J]. *J Controlled Release*, 2026, doi: 10.1016/j.jconrel.2025.114519.
- [73] LIU Z D, YANG Z L, WU J Q, et al. A single-cell atlas reveals immune heterogeneity in anti-PD-1-treated non-small cell lung cancer [J]. *Cell*, 2025, 188(11): 3081-96, e19.
- [74] LABADIE B W, BAO R, LUKE J J. Reimagining IDO pathway inhibition in cancer immunotherapy via downstream focus on the tryptophan-kynurenine-aryl hydrocarbon axis [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1462-71.
- [75] HENSLEY C T, FAUBERT B, YUAN Q, et al. Metabolic heterogeneity in human lung tumors [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 681-94.
- [76] LIN E Y, LI J F, GNATOVSKIY L, et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11238-46.

- [77] KERBEL R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-49.
- [78] RIGAMONTI N, KADIOGLU E, KEKLIKOGLOU I, et al. Role of angiopoietin-2 in adaptive tumor resistance to VEGF signaling blockade [J]. *Cell Rep*, 2014, 8(3): 696-706.
- [79] KHOKHA R, MURTHY A, WEISS A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 649-65.
- [80] SHEEDY F J, GREBE A, RAYNER K J, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-20.
- [81] YANG Z L, TIAN H, CHEN X W, et al. Single-cell sequencing reveals immune features of treatment response to neoadjuvant immunochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9097.
- [82] ZHANG Y J, YU G Z, CHU H Y, et al. Macrophage-associated PGK1 phosphorylation promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(2): 201-15.e7.
- [83] KAPLAN R N, RIBA R D, ZACHAROULIS S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche [J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-7.
- [84] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-35.
- [85] COSTA-SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6): 816-26.
- [86] ETZERODT A, MOULIN M, DOKTOR T K, et al. Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20191869.
- [87] LI X F, SELLI C, ZHOU H L, et al. Macrophages promote anti-androgen resistance in prostate cancer bone disease [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(4): e20221007.
- [88] SANFORD D E, BELT B A, PANNI R Z, et al. Inflammatory monocyte mobilization decreases patient survival in pancreatic cancer: a role for targeting the CCL2/CCR2 axis [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3404-15.
- [89] PIENTA K J, MACHIELS J P, SCHRIJVERS D, et al. Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 31(3): 760-8.
- [90] DENARDO D G, BARRETO J B, ANDREU P, et al. CD4⁺ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(2): 91-102.
- [91] KITAMURA T, QIAN B Z, POLLARD J W. Immune cell promotion of metastasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 73-86.
- [92] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51.
- [93] BEATTY G L, CHIOREAN E G, FISHMAN M P, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1612-6.
- [94] LIU P S, CHEN Y T, LI X, et al. CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti-tumorigenic functions [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(3): 452-62.
- [95] DE HENAU O, RAUSCH M, WINKLER D, et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K γ in myeloid cells [J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 443-7.
- [96] KANEDA M M, CAPPELLO P, NGUYEN A V, et al. Macrophage PI3K γ drives pancreatic ductal adenocarcinoma progression [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(8): 870-85.
- [97] MEHTA A, HARB W, XU C, et al. Lemzoparlimab, a differentiated anti-CD47 antibody in combination with rituximab in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma: initial clinical results [J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl.1): 3542.
- [98] YANG J L, SONG Y P, ZHOU K S, et al. Safety and efficacy of amulirafusp alfa (IMM0306), a fusion protein of CD20 monoclonal antibody with the CD47 binding domain of SIRP α , in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 1/2 study [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 123.
- [99] ZHANG H L, YU J W, LI H, et al. Cd47/Pd-L1 bispecific antibody (Ibi322) in anti-Pd-1 or Pd-L1 treatment-resistant classical hodgkin lymphoma: a phase I study [J]. *HemaSphere*, 2023, 7(Suppl.3): e8102841.
- [100] PALMIERI E M, MENGA A, MARTIN-PEREZ 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): 1654-66.
- [101] SHANG T Y, JIANG T Y, TAN J Q, et al. The noncanonical function of liver-type phosphofructokinase potentiates the efficacy of HDAC inhibitors in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 341.
- [102] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947-53.
- [103] ZHANG L, TIAN L, DAI X Y, et al. Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153.
- [104] GU K D, LIANG T, HU L T, et al. Intraperitoneal programming of tailored CAR macrophages via mRNA-LNP to boost cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 941.
- [105] SHAH Z, TIAN L, LI Z X, et al. Human anti-PSCA CAR macrophages possess potent antitumor activity against pancreatic cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(6): 803-17.e6.
- [106] ABDIN S M, PAASCH D, LACHMANN N. CAR macrophages on a fast track to solid tumor therapy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1): 11-2.
- [107] ACKERMANN M, RAFIEI HASHTCHIN A, MANSTEIN F, et al. Continuous human iPSC-macrophage mass production by suspension culture in stirred tank bioreactors [J]. *Nat Protocols*, 2022, 17(2): 513-39.
- [108] BLÉRIOT C, BARREBY E, DUNSMORE G, et al. A subset of Kupffer cells regulates metabolism through the expression of CD36 [J]. *Immunity*, 2021, 54(9): 2101-16.e6.
- [109] LIEBOLD I, AL JAWAZNEH A, CASAR C, et al. Apoptotic cell identity induces distinct functional responses to IL-4 in effero-cytic macrophages [J]. *Science*, 2024, 384(6691): eabo7027.
- [110] BATCHU S, HANAFY K A, REDJAL N, et al. Single-cell analysis reveals diversity of tumor-associated macrophages and their interactions with T lymphocytes in glioblastoma [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20874.

- [111] CHU X Y, TIAN Y, LYU C. Decoding the spatiotemporal heterogeneity of tumor-associated macrophages [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 150.
- [112] CASSETTA L, POLLARD J W. A timeline of tumour-associated macrophage biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 238-57.
- [113] ABDIN S M, PAASCH D, KLOOS A, et al. Scalable generation of functional human iPSC-derived CAR-macrophages that efficiently eradicate CD19-positive leukemia [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007705.
- [114] BASÍLIO-QUEIRÓS D, RIVIÈRE I, VAN DER STEGEN S J C, et al. iPSC-derived T cells and macrophages: manufacturing and next-generation application approaches [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2025, 227: 115713.