

• 综 述 •

## 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中作用的研究进展\*

陈敏捷, 徐惠敏 综述, 孙轶华<sup>△</sup> 审校

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086

**摘 要:** 胃癌是导致全球癌症相关死亡的第 2 大原因, 其发生、发展与胃癌细胞所处的肿瘤微环境密切相关。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境的重要组成部分, 调控着肿瘤的进展过程。TAM 通过合成和释放细胞因子、趋化因子和蛋白酶等相关物质与微环境中的各种细胞相互影响, 促进胃癌的生长、转移和侵袭。

**关键词:** 肿瘤相关巨噬细胞; 胃癌; 细胞因子; 趋化因子

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.020

**中图法分类号:** R735.2

**文章编号:** 1673-4130(2022)01-0098-05

**文献标志码:** A

## Research progress on the role of tumor-associated macrophages in gastric cancer\*

CHEN Minjie, XU Huimin, SUN Yihua<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China

**Abstract:** Gastric cancer is the second leading cause of cancer-related death worldwide. Its occurrence and development are closely related to the tumor microenvironment in which gastric cancer cells are located. Tumor-associated macrophage(TAM) is an important part of tumor microenvironment, which regulates the progression of tumor. TAM promotes the growth, metastasis and invasion of gastric cancer by synthesizing and releasing related substances such as cytokines, chemokines and proteases to interact with various cells in the microenvironment.

**Key words:** tumor-associated macrophage; gastric cancer; cytokines; chemokines

肿瘤微环境是一个复杂的生态系统, 由不同的细胞成分组成, 除恶性细胞外, 还包括大量的内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞<sup>[1]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境中含量最丰富的免疫细胞, 其在肿瘤的发生、发展中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。TAM 主要通过分泌细胞因子、趋化因子和蛋白酶等活性物质来调控肿瘤增殖、血管生成、侵袭、转移和免疫抑制等各个方面。本文将主要介绍由 TAM 分泌的相关物质在胃癌中的作用。

## 1 TAM 的基本特征

在肿瘤组织中, 巨噬细胞是最典型的肿瘤浸润性免疫细胞, 在肿瘤早期到肿瘤的转移过程中起着明显的促进作用, 因此通常称为 TAM。巨噬细胞来源于骨髓的循环单核细胞或早期胚胎前体细胞, 由肿瘤细胞和各种基质细胞分泌的细胞因子和趋化因子将巨噬细胞募集到肿瘤组织周围并将其诱导分化为 TAM<sup>[3]</sup>。

巨噬细胞具有高度的重塑性和异质性, 根据其激活状态分为经典激活的 M1 型巨噬细胞和交替激活

的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞具有刺激免疫反应和抗肿瘤功能, M2 型巨噬细胞则通过分泌抑制性细胞因子来限制免疫反应而起到促肿瘤作用。在肿瘤微环境的多种因素作用下, M1 型和 M2 型巨噬细胞可以相互转换。肿瘤早期巨噬细胞主要表现为 M1 型, 随着肿瘤发展逐渐转化为 M2 型来支持肿瘤生长。目前普遍认为在癌症中 TAM 与 M2 型巨噬细胞相似<sup>[4]</sup>。

## 2 TAM 的生物学功能

TAM 具有支持肿瘤生长和转移的特性, 影响肿瘤进展的多个方面。例如, TAM 分泌促血管生成生长因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )诱导新生血管形成。再者, TAM 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关。细胞外基质(ECM)是肿瘤细胞迁移的支架和屏障, TAM 能够分泌基质金属蛋白酶(MMP)、丝氨酸蛋白酶和组织蛋白酶介导 ECM 的降解和细胞-ECM 的相互作用来促进肿瘤细胞的侵袭和迁移。另外, TAM 通过不同的机制诱导免疫抑制, 一方面它们表达抑制

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81772253)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: syh200415@163.com。

本文引用格式: 陈敏捷, 徐惠敏, 孙轶华. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中作用的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 98-102.

性受体以及免疫检查点配体负调控自然杀伤(NK)细胞和 T 细胞的激活;另一方面, TAM 分泌一些免疫抑制因子和特殊酶抑制 T 细胞和 NK 细胞杀伤肿瘤的能力<sup>[5-6]</sup>。

### 3 TAM 分泌的相关物质在胃癌中的作用

在包括胃癌在内的多种癌症中, TAM 分泌细胞因子、趋化因子和酶等介质发挥促肿瘤作用。下面将主要介绍几种由 TAM 分泌的相关物质对胃癌的影响。

#### 3.1 炎症因子类

**3.1.1 白细胞介素-6(IL-6)** 长期炎症可导致肿瘤的发生, IL-6 作为一种癌相关炎症细胞因子, 在炎症效应和肿瘤发生过程中起到关键作用<sup>[7]</sup>。IL-6 在肿瘤微环境中高水平表达, TAM 是 IL-6 的主要来源<sup>[8]</sup>。与单纯胃癌细胞相比, 在 TAM 与胃癌细胞共培养条件下 IL-6 的水平明显上升, 来自 TAM 的 IL-6 提高了胃癌细胞的迁移和入侵能力。肿瘤组织中 IL-6 的水平高低与 TAM 的多少有直接关系。如在胃癌患者的腹膜洗液中发现, IV 期胃癌患者比 I 期 TAM 的数量明显增加, IL-6 水平也更高, 并且 IL-6 和 TAM 的升高与胃癌患者的生存呈负相关<sup>[9]</sup>。

IL-6 与其受体(IL-6R)结合激活不同的信号转导通路, 促进肿瘤细胞的增殖、存活和转移, 并强烈抑制抗肿瘤免疫反应。JAK/STAT3 通路是 IL-6 介导的最重要的信号通路<sup>[10]</sup>。ZHAO 等<sup>[11]</sup>发现, IL-6R 和 gp130 在 SGC-7901 和 AGS 等多种胃癌细胞系中广泛表达, 当加入外源性 IL-6 后增强了胃癌细胞的增殖、侵袭和淋巴管生成;此外, 还发现 IL-6 通过 JAK-STAT3 信号通路促进 VEGF-C 的产生, 揭示了 IL-6 可能是通过 JAK-STAT3-VEGF-C 信号通路影响胃癌细胞的生物学行为。近期有研究也证明了在胃癌组织中浸润的巨噬细胞释放的 IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )通过激活 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 信号通路, 诱导程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)在胃癌细胞中表达。PD-L1 帮助胃癌细胞逃避细胞毒性 T 细胞杀伤并促进胃癌细胞的增殖<sup>[12]</sup>。

**3.1.2 IL-10** IL-10 是由 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等多种细胞分泌的免疫调节因子。在肿瘤微环境中, IL-10 可以抑制抗原提呈的正常过程, 使 T 细胞失去识别甚至杀伤肿瘤细胞的能力, 也显示了由 TAM 分泌的 IL-10 可以促进肿瘤的免疫逃逸<sup>[13]</sup>。

IL-10 在胃癌患者的肿瘤组织和血清中的表达明显增加。TAM 分泌大量的 IL-10 促进胃癌细胞的增殖和迁移, 减少胃癌细胞的凋亡。与 IL-6 相似, IL-10 也能通过激活 STAT3 发挥作用。TAM 分泌的 IL-10 可提高胃癌细胞中 STAT3 的磷酸化和蛋白表达水平, 以及 STAT3 的上游调节因子 c-Met 的表达。具体来说, TAM 衍生的 IL-10 通过 c-Met/STAT3 信号调节胃癌细胞的增殖和侵袭<sup>[14]</sup>。此外, TAM 高分

泌 IL-10 与胃癌免疫抑制微环境的形成有关。其一, TAM 分泌较高水平的 IL-10 导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能失调, 比如其增殖能力降低, 共同抑制性受体 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)和 LAG-3 的表达水平均升高, 效应分子 CD107a 和穿孔素的释放减少;其二, Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的比率已被证明是抗肿瘤免疫受损和不良临床结果的表现。而 IL-10 使胃癌组织中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞/CD8<sup>+</sup> T 细胞升高<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 生长因子类

**3.2.1 TGF- $\beta$**  TGF- $\beta$  是一种具有多功能生物活性的细胞因子, 有 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 3 种不同亚型。基于肿瘤进展的不同阶段, TGF- $\beta$  在肿瘤微环境中起着双重作用。在肿瘤早期, TGF- $\beta$  作为肿瘤抑制因子可诱导细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖。相反, 在肿瘤晚期, 它通过调节基因组不稳定性、上皮间充质转换(EMT)、细胞运动和转移而具有促肿瘤作用<sup>[16]</sup>。

据统计, TAM 表面标志物 CD163 与 TGF- $\beta$  的表达呈正相关, 随着 TAM 在胃癌中不断增加, TGF- $\beta$  的水平逐渐升高<sup>[17]</sup>。TAM 的上清液中含有高水平的 TGF- $\beta$ , 当用 TAM 上清液培养 AGS 和 SGC-7901 细胞时, 这两种胃癌细胞的数量增加, 细胞迁移明显, 用中和抗体阻断 TGF- $\beta$  后, 可减弱 TAM 上清液的促增殖和促迁移作用<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$  可以通过多种途径发挥促肿瘤作用。通过实验发现, TAM 分泌的 TGF- $\beta$ 2 通过转录因子 NF- $\kappa$ B 提高胃癌细胞中黏着斑蛋白 2(Kindlin-2)的表达, 进而促进胃癌细胞的迁移和侵袭<sup>[19]</sup>。此外, TAM 也能促进胃癌 EMT。与正常胃组织相比, 在胃癌组织中 TGF- $\beta$ 1 和 CD163 表达增加, 而 E-cadherin 表达降低。因此, TAM 可能通过 TGF- $\beta$  信号通路对胃癌 EMT 进展产生影响<sup>[20]</sup>。TGF- $\beta$  能够损害 T 细胞等免疫细胞的效应功能, 抑制抗肿瘤免疫反应。肿瘤中 NK 细胞的浸润影响疾病的进展和患者的生存。在胃癌组织中 TAM 的数量与 NK 细胞的数量呈负相关。经体外实验证明, TAM 产生大量的 TGF- $\beta$ 1 导致 NK 细胞增殖能力降低, 同时 TGF- $\beta$ 1 也诱导 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  减少<sup>[21]</sup>。

**3.2.2 VEGF** 血管生成是实体肿瘤生长和转移所必需的。为了研究胃癌中 TAM 与血管生成的关系, SAMMARCO 等<sup>[22]</sup>检测了 86 例胃癌组织标本, 结果显示 TAM 与微血管密度呈正相关。VEGF 是最有效的血管生成介质, 在多种肿瘤中 TAM 分泌 VEGF。HU 等<sup>[23]</sup>研究发现, TAM 数量的增加与 VEGF-C 的过度表达有关。此外, 对肝癌组织切片进行免疫组化染色发现 VEGF-C、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-1 和 VEGFR-3 主要表达在 TAM 中<sup>[24]</sup>。肿瘤组织中的许多因素会刺激 TAM 释放 VEGF。MA 等<sup>[25]</sup>发现缺氧会增加巨噬细胞产生 VEGF, 进而

调节 PI3K-Akt 和 p38MAP 激酶信号通路,并通过 VEGFR 促进 SGC7901 和 MKN45 细胞的增殖和侵袭。

据统计,胃癌患者血清中 VEGF 水平高于健康人。VEGF 的表达与胃癌患者的肿瘤发病率、转移和预后有关。与 VEGF 表达阴性患者相比,VEGF 表达阳性患者的 5 年生存率明显降低<sup>[26]</sup>。除了促进血管生成外,VEGF 还与实体肿瘤淋巴转移、淋巴管密度和肿瘤浸润深度呈正相关。CHEN 等<sup>[27]</sup>研究显示胃癌的淋巴管生成可能通过 Akt/mTOR-VEGF-C/VEGF-D 轴有效调节。VEGF 还能通过调节其他促癌因子来影响肿瘤的发展。胶原反应介质蛋白-4 (CRMP4)被认为是胃癌恶性行为的潜在促进者和独立的预后影响因素。VEGF 能够通过 ERK/AKT 信号通路上调 CRMP4 在胃癌细胞质中的表达,有利于胃癌细胞的增殖和转移<sup>[28]</sup>。

### 3.3 趋化因子类

**3.3.1 趋化因子配体 5 (CCL5)** CCL5 也称为 RANTES,属于 CC 趋化因子家族,是 TAM 分泌的趋化因子中含量较丰富的一种,在肿瘤组织中检测到 CCL5 和 CD163、CD68 的共定位,酶联免疫吸附试验分析进一步证实了 TAM 比肿瘤细胞分泌的 CCL5 水平更高<sup>[29]</sup>。CCL5 被其受体 CCR5 所识别。CCL5-CCR5 相互作用以多种方式支持肿瘤发展。如,CCL5 通过诱导 mTOR 途径和增加 ATP 生成刺激肿瘤细胞增殖;通过  $\alpha\beta 3$  整合素激活和 MMP-2/9 的上调,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭;通过诱导 VEGF 的分泌促进血管生成<sup>[30]</sup>。

CCL5 在胃癌患者的肿瘤组织和血清中呈高表达,且 CCL5 水平升高是胃癌预后不良的标志。分析 CCL5 表达与临床病理因素的关系,发现较高的 CCL5 水平与较高的肿瘤浸润深度、较低的组织学分化、较频繁的淋巴结受累和肿瘤分期晚期相关。DING 等<sup>[31]</sup>以 IL-4 诱导的 THP-1 细胞作为 TAM 模型用于研究,当 THP-1 细胞衍生的 TAM 与 AGS 共培养后,TAM 中 CCL5 的表达增加,AGS 细胞 CCR5 mRNA 表达也增加,由此说明 TAM 通过调节 CCL5/CCR5 轴引起胃癌迁移。

**3.3.2 趋化因子 CXCL8** CXCL8 属于 CXC 趋化因子超家族成员,通过细胞外结合其受体 CXCR1 和 CXCR2 发挥作用。CXCL8 是预测不同类型癌症治疗效果和预后的潜在生物标志物,胃癌患者高水平 CXCL8 与 5 年生存率较短有关。此外,CXCL8 的表达与 TNM 分期呈正相关。在 LIN 等<sup>[32]</sup>的实验中,根据流式细胞术结果证实 CXCL8 主要由巨噬细胞分泌,而不是胃癌细胞、中性粒细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞等细胞所分泌,并且还发现集落刺激因子 2 (CSF-2)能促进巨噬细胞分泌 CXCL8。

CXCL8 水平升高导致癌细胞的许多恶性生物学行为,并以多种方式促进癌症的进展<sup>[33]</sup>。研究表明巨

噬细胞分泌的 CXCL8 对肿瘤免疫抑制产生影响,CXCL8 通过诱导巨噬细胞上 PD-L1 的表达来抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能,促进胃癌免疫抑制微环境的形成<sup>[33]</sup>。此外,WU 等<sup>[34]</sup>发现 TAM 来源的 CXCL8 通过刺激肿瘤细胞分泌 MMP-9 和 VEGF 来促进肿瘤的侵袭及诱导血管生成。当用抗 CXCL8 抗体抑制 CXCL8 的作用时,肿瘤细胞的侵袭和血管生成能力明显下降。因此,抑制来自 TAM 的 CXCL8 信号可能是治疗癌症的潜在治疗靶点。

### 3.4 其他

**3.4.1 MMP-9** MMP 是肿瘤微环境中的一种蛋白水解酶,能够破坏细胞外基质和基底膜,促进肿瘤细胞迁移。MMP 还参与癌症进展的多个步骤,包括 EMT、细胞凋亡抵抗、血管和淋巴管生成。MMP-9 属于明胶酶类,可以分解明胶和 V、Ⅶ、X 型胶原等,从而破坏局部组织结构,在肿瘤的侵袭和迁移中起着关键作用<sup>[35]</sup>。

在 LIU 等<sup>[36]</sup>的研究中发现,从胃肿瘤组织中分离到的 TAM 与癌旁组织的正常巨噬细胞相比,MMP-9 的表达增强。建立小鼠胃癌模型,向小鼠注射 TAM 后取肺组织检查发现肺部结节增加,而注射 TAM 时同时注射 MMP-9 抑制剂 (JNJ0966) 则减轻肺转移。由此说明 TAM 通过分泌 MMP-9 可以调节胃癌细胞的 EMT 过程进而促进胃癌远处转移。PI3K/AKT/Snail 信号通路的激活是 MMP-9 诱导胃癌 EMT 过程的具体机制。除了能自身分泌 MMP-9 外,TAM 还能诱导 MMP-9 在癌细胞中表达。比如,TAM 诱导 MMP-9 及其上游分子环氧合酶 2 (COX-2) 在胃癌细胞中表达增加,进而通过 COX-2/MMP-9 依赖性方式促进胃癌细胞的迁移和侵袭<sup>[37]</sup>。

**3.4.2 几丁质酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1)** CHI3L1 又称 YKL40,是一种分泌型糖蛋白,参与细胞增殖、血管新生、炎症反应等病理过程。据报道,血清 CHI3L1 水平升高与许多人类癌症的预后不良有关。XAVIER 等<sup>[38]</sup>发现 CD68 表达水平较高的肿瘤 CHI3L1 表达水平也较高,表明巨噬细胞的存在与 CHI3L1 的增加有关。CHEN 等<sup>[39]</sup>研究证实,与 M1 巨噬细胞相比,M2 巨噬细胞及其培养上清液中 CHI3L1 蛋白明显上调。并且 M2 巨噬细胞分泌的 CHI3L1 通过与癌细胞膜上 IL-13R $\alpha 2$  相互作用促进胃癌细胞的迁移、黏附和侵袭。具体来讲,被 CHI3L1 激活的 IL-13R $\alpha 2$  促使 ERK1/2 和 JNK 磷酸化,随后磷酸化的 ERK1/2 和 JNK 导致激活蛋白 1 (AP-1) 转录因子家族成员在细胞核中的招募,从而促进 AP-1 靶基因 MMPs 的表达,有利于胃癌转移。此外,CHI3L1 蛋白可以在胃癌患者的血清标本中检测到,提示其可以作为转移性胃癌的标志物。

## 4 结语和展望

TAM 是胃癌肿瘤微环境中的重要组分,可影响

胃癌的恶性生物学行为,在胃癌的发生和转移中发挥关键作用。在肿瘤微环境中,TAM 通过与胃癌细胞及其他各种细胞的相互串扰,分泌大量的炎症因子、生长因子、趋化因子和蛋白酶,这些因子和酶在肿瘤生长、抑制凋亡、血管生成和淋巴转移等方面起着积极作用。此外,检测这些相关物质在胃癌患者中的表达水平有利于判断胃癌的治疗效果和预后。因此,深入了解 TAM 分泌的相关物质在胃癌中的作用有助于寻找治疗胃癌的新思路。

## 参考文献

- [1] ARNETH B. Tumor microenvironment[J]. *Medicina (Kau-nas)*, 2020, 56(1):15.
- [2] SAWA -WEJKSA K, KANDEFER-SZERSZEN M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2018, 66(2):97-111.
- [3] FRANKLIN R A, LI M O. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(1):20-34.
- [4] NATH N, KASHFI K. Tumor associated macrophages and NO[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176:113899.
- [5] CHEN Y B, SONG Y C, DU W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):78.
- [6] LIANG W, HUANG X, CARLOS C J J, et al. Research progress of tumor microenvironment and tumor-associated macrophages [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(12): 2141-2152.
- [7] ZHOU J, TANG Z, GAO S, et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:188.
- [8] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4):234-248.
- [9] SAKAMOTO S, KAGAWA S, KUWADA K, et al. Intra-peritoneal cancer-immune microenvironment promotes peritoneal dissemination of gastric cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(12):e1671760.
- [10] SCHUMACHER N, ROSE-JOHN S. ADAM17 activity and IL-6 trans-signaling in inflammation and cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1736.
- [11] ZHAO G, ZHU G, HUANG Y, et al. IL-6 mediates the signal pathway of JAK-STAT3-VEGF-C promoting growth, invasion and lymphangiogenesis in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3):1787-1795.
- [12] JU X, ZHANG H, ZHOU Z, et al. Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF- $\alpha$  signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2):112315.
- [13] WANG L, LIU J, TALEBIAN F, et al. IL-10 enhances CTL-mediated tumor rejection by inhibiting highly suppressive CD4<sup>+</sup> T cells and promoting CTL persistence in a murine model of plasmacytoma [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(7):e1014232.
- [14] CHEN L, SHI Y, ZHU X, et al. IL-10 secreted by cancer-associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via cMet/STAT3 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):595-604.
- [15] ZHANG H, LI R, CAO Y, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in intratumoral IL-10-producing macrophages enriched gastric cancer patients [J/OL]. *Ann Surg*, (2020-06-11) [2020-10-30]. [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/9000/Poor\\_Clinical\\_Outcomes\\_and\\_Immunoevasive.94421.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/9000/Poor_Clinical_Outcomes_and_Immunoevasive.94421.aspx).
- [16] ZHAO H, WEI J, SUN J. Roles of TGF- $\beta$  signaling pathway in tumor microenvironment and cancer therapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B):107101.
- [17] YAN Y, ZHANG J, LI J H, et al. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3975-3983.
- [18] FU X, DUAN W, SU C, et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(12):1597-1608.
- [19] WANG Z, YANG Y, CUI Y, et al. Tumor-associated macrophages regulate gastric cancer cell invasion and metastasis through TGF $\beta$ 2/NF- $\kappa$ B/Kindlin-2 axis [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(1):72-88.
- [20] YAN Y, ZHANG J, LI J H, et al. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3975-3983.
- [21] PENG L, ZHANG J, TENG Y, et al. Tumor-associated monocytes/macrophages impair NK-cell function via TGF $\beta$ 1 in human gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(3):248-256.
- [22] SAMMARCO G, GADALETA C D, ZUCCALÀ V, et al. Tumor-associated macrophages and mast cells positive to tryptase are correlated with angiogenesis in surgically-treated gastric cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1176.
- [23] HU J M, LIU K, LIU J H, et al. The increased number of tumor-associated macrophage is associated with overexpression of VEGF-C, plays an important role in Kazakh ESCC invasion and metastasis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1):15-21.
- [24] ZHUANG P, SHEN J, ZHU X, et al. Prognostic roles of cross-talk between peritumoral hepatocytes and stromal cells in hepatocellular carcinoma involving peritumoral VEGF-C, VEGFR-1 and VEGFR-3 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64598.
- [25] MA F, ZHANG B, JI S, et al. Hypoxic macrophage-derived VEGF promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(11):3154-

- 3163.
- [26] LIU D, WANG N, SUN Y, et al. Expression of VEGF with tumor incidence, metastasis and prognosis in human gastric carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(4): 693-700.
- [27] CHEN H, GUAN R, LEI Y, et al. Lymphangiogenesis in gastric cancer regulated through Akt/mTOR-VEGF-C/VEGF-D axis[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 103.
- [28] CHEN S, ZHANG X, PENG J, et al. VEGF promotes gastric cancer development by upregulating CRMP4[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17074-17086.
- [29] HUANG R, WANG S, WANG N, et al. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating  $\beta$ -catenin/STAT3 signaling[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 234.
- [30] ALDINUCCI D, CASAGRANDE N. Inhibition of the CCL5/CCR5 axis against the progression of gastric cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1477.
- [31] DING H, ZHAO L, DAI S, et al. CCL5 secreted by tumor associated macrophages may be a new target in treatment of gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77: 142-149.
- [32] LIN C, HE H, LIU H, et al. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer [J]. Gut, 2019, 68(10): 1764-1773.
- [33] HA H, DEBNATH B, NEAMATI N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases [J]. Theranostics, 2017, 7(6): 1543-1588.
- [34] WU H, ZHANG X, HAN D, et al. Tumour-associated macrophages mediate the invasion and metastasis of bladder cancer cells through CXCL8[J]. PeerJ, 2020, 8: e8721.
- [35] GONZALEZ-AVILA G, SOMMER B, GARCÍA-HERNÁNDEZ A A, et al. Matrix metalloproteinases' role in tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1245: 97-131.
- [36] LIU L, YE Y, ZHU X. MMP-9 secreted by tumor associated macrophages promoted gastric cancer metastasis through a PI3K/AKT/Snail pathway[J]. Biomed pharmacother, 2019, 117: 109096.
- [37] XU J, YU Y, HE X, et al. Tumor-associated macrophages induce invasion and poor prognosis in human gastric cancer in a cyclooxygenase-2/MMP9-dependent manner [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 6040-6054.
- [38] XAVIER C P R, CASTRO I, CAIRES H R, et al. Chitinase 3-like-1 and fibronectin in the cargo of extracellular vesicles shed by human macrophages influence pancreatic cancer cellular response to gemcitabine[J]. Cancer Lett, 2021, 501: 210-223.
- [39] CHEN Y, ZHANG S, WANG Q, et al. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 36.

(收稿日期: 2020-11-30 修回日期: 2021-09-17)

## • 综 述 •

# 心脏术后急性肾损伤早期生物学标志物的研究进展\*

吴晓云 综述, 臧旺福<sup>△</sup> 审校

同济大学附属上海市第十人民医院心脏外科, 上海 200072

**摘要:**急性肾损伤(AKI)是心脏手术以及其他外科手术术后常见且严重的并发症,具有较高的发病率和病死率,目前公认的最佳的治疗措施是早期发现、早期诊断。为此研究者们对 AKI 早期生物学标志物进行了广泛的研究。该文就几种新型标志物的生物学功能、研究现状、应用前景进行综述。

**关键词:**急性肾损伤; 心脏术后; 生物学标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.021

中图法分类号: R69; R654.2

文章编号: 1673-4130(2022)01-0102-05

文献标志码: A

## Research progress on early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery\*

WU Xiaoyun, ZANG Wangfu<sup>△</sup>

Department of Cardiac Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital affiliated to Tongji

University, Shanghai 200072, China

**Abstract:** Acute kidney injury (AKI) is a common and serious complication after cardiac surgery and other surgical procedures, with high morbidity and mortality rates. At present, it's recognized that the best treat-

\* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目(201740243)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zangwf@hotmail.com。

本文引用格式: 吴晓云, 臧旺福. 心脏术后急性肾损伤早期生物学标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 102-106.