

# 肿瘤相关巨噬细胞在食管鳞状细胞癌中的研究进展

王恩晶, 黄锦

南京医科大学附属常州二院消化内科, 江苏 常州 213000

**摘要:** 食管鳞状细胞癌(ESCC)为食管癌主要病理分型,是由食管鳞状上皮异型增生所致,具有发病率高、死亡率高等特点。除肿瘤自身特性外,ESCC的进展还与肿瘤所在的微环境密切相关。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)为肿瘤组织浸润的重要免疫细胞,其在不同微环境刺激下可呈现不同性质活化状态,主要分为经典活化的巨噬细胞(M1型巨噬细胞)和替代性活化的巨噬细胞(M2型巨噬细胞),其中,M2型巨噬细胞相对更多。本文就TAMs对ESCC生物学行为的影响、疾病预后判断价值进行综述。

**关键词:** 肿瘤相关巨噬细胞;食管鳞状细胞癌;亚型;M1型巨噬细胞;M2型巨噬细胞

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0858-04

## Research progress of tumor associated macrophages in esophageal squamous cell carcinoma

WANG En-jing, HUANG Jin

Department of Gastroenterology, Changzhou No.2 People's Hospital, the Affiliated Hospital of

Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Corresponding author: HUANG Jin, E-mail: hj042153@hotmail.com

**Abstract:** Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is the main pathological type of esophageal cancer. It is caused by esophageal squamous dysplasia. It has high incidence rate and high mortality. In addition to the characteristics of the tumor itself, the progress of ESCC is also closely related to the microenvironment of the tumor. Tumor associated macrophages (TAMs) are important immune cells infiltrated by tumor tissue. They can show different activated states under different microenvironment stimuli. They are mainly divided into classical activated macrophages (M1 macrophages) and alternative activated macrophages (M2 macrophages). Among them, M2 macrophages are relatively more. This paper reviews the influence of TAMs on the biological behavior of ESCC and the value of judging the prognosis of the disease.

**Keywords:** Tumor associated macrophages; Esophageal squamous cell carcinoma; Subtype; M1 macrophages; M2 macrophage

**Fund program:** Jiangsu Province "333 High Level Talent Project" Scientific Research Project (BRA2017121)

食管癌是常见消化系统恶性肿瘤,WHO报告指出,食管癌每年新发病例约为45万<sup>[1]</sup>。食管癌病理分型最常见的是鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC),所占比例达到85%以上,宜早诊断、早治疗,以延长患者生存周期<sup>[2]</sup>。手术和术后放化疗是临床治疗ESCC的主要方法,然而部分患者经临床治疗预后仍较差,其中淋巴结转移是影响预后的重要因素<sup>[3]</sup>。ESCC淋巴结转移除肿瘤自身特性外,还受肿瘤相关炎症反应影响。随着研究不断深入,学者们发现炎症细胞为肿瘤间质重要组成内容,含有肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages,TAMs)、淋巴细胞、肥大细胞等,而TAMs在肿瘤间质炎症细胞总数中所占比例为30%~50%,是数量最大的炎症细胞群<sup>[4]</sup>。研究指出,TAMs对肿瘤生物学

行为影响较大,且多伴有数量和表型的改变,TAMs在不同微环境刺激下可呈现不同性质活化状态,主要分M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞<sup>[5]</sup>。不同亚型TAMs并非表现出单纯抗肿瘤作用,也参与了肿瘤的发生和发展过程<sup>[6]</sup>。本文从不同亚型TAMs对ESCC的生物学行为的影响及其对ESCC的预后判断价值进行分析,以期对ESCC临床诊断与治疗寻找新的分子靶点。

### 1 ESCC中TAMs的来源

ESCC中的TAMs最初来源于外周血中的单核细胞,其形成与单核细胞招募、分化、增殖等行为有关,而众多ESCC来源的趋化因子参与了单核细胞招募过程,包括CC趋化因子配体

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.027

基金项目:江苏省“333高层次人才工程”科研项目(BRA2017121)

通信作者:黄锦, E-mail: hj042153@hotmail.com

出版日期:2022-06-20

(CCL)-2、CCL-3、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)-1、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等;受趋化因子的影响,单核细胞迁移至食管肿瘤组织之后,积聚于肿瘤病灶,单核细胞分化进一步受到 ESCC 微环境(如局部缺氧、高乳酸等)、ESCC 细胞产生的白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-4、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  等刺激进一步分化成 TAMs,之后在各种细胞因子作用下与 ESCC 肿瘤细胞达到共存状态<sup>[7-8]</sup>。大部分 ESCC 组织内均存在大量 TAMs,而这又可以吸引 TAMs 浸润到癌组织中,使得 ESCC 肿瘤微环境内 TAMs 表达增多。

## 2 TAMs 的不同亚型与 ESCC 生物学行为的关系

研究发现,在不同环境中,巨噬细胞能够发生不同性质的活化,形成分子与功能特征不一样的亚群,包括促进肿瘤和抗肿瘤两方面,而这种功能分化一般依赖于食管肿瘤微环境中的促瘤与抑瘤信号。类似 Th1/Th2 二分法, TAMs 也可分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞,且这两种巨噬细胞的基因表达、分子标记及代谢特点均不同。尽管早期体外实验显示对巨噬细胞予以一定刺激,能够使其产生抗 ESCC 的作用,认为 TAMs 是抗肿瘤效应细胞。但随着研究的深入,发现除了抗肿瘤作用外, TAMs 还具备促肿瘤功能。M1 型巨噬细胞来自于干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$  以及脂多糖等的刺激,可以抵抗病原微生物和食管癌细胞,有提呈抗原的作用<sup>[9]</sup>。当刺激物不同,如 IL-4、IL-10、IL-13、免疫复合物/TLR 配体等, TAMs 可以分化成 M2 表型<sup>[10]</sup>。1992 年, Mantovani 等提出了“巨噬细胞平衡假说”<sup>[11]</sup>,认为 TAMs 具有杀伤 ESCC 细胞和促癌细胞生长的双重作用。后续相关研究表明,各个亚型 TAMs 均参与了 ESCC 的恶性生物学行为(包括增殖、生长、转移、侵袭),且与肿瘤生长因子、肿瘤血管生成、淋巴管生成及免疫抑制关系密切<sup>[12-14]</sup>。

**2.1 TAMs 与 ESCC 生长的关系** 各个亚型的 TAMs 均能释放细胞因子,共同作用于 ESCC 的进展。食管肿瘤微环境中的 M1 型 TAMs 可以产生 IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、IL-10 等细胞因子,对抵御 ESCC 进展有一定作用。但随着食管肿瘤细胞及间质细胞分泌的相关细胞因子(包括 CCL-2、CCL-18 等趋化因子和 CSF-1)增加,部分 M1 型肿瘤细胞能向 M2 型转化,形成以 M2 型 TAMs 为主的免疫微环境浸润<sup>[15]</sup>。有研究显示,将健康人群的单核细胞在 ESCC 细胞和其微环境的影响下可以分化成倾向于 M2 表型的 TAMs<sup>[16]</sup>。M2 型 TAMs 释放到肿瘤间质的产物,如 IL-6、IL-8、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等能够刺激 ESCC 的生长,此外,在 ESCC 组织中, M2 型 TAMs 可高分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子,而这些细胞因子可通过 STAT3 途径,直接增强 ESCC 细胞的侵袭,这些细胞因子在接近成瘤细胞的 TAMs 中也呈高表达<sup>[17]</sup>。

**2.2 TAMs 与 ESCC 血管生成的关系** 目前,有关 M1 型巨噬细胞与炎症性疾病研究表明, M1 型巨噬细胞来源的外泌体能有效抑制心肌梗死微环境中血管的生成。较少的研究探索

M1 型 TAMs 在肿瘤中的表达情况。Yin 等<sup>[18]</sup>的细胞实验表明,诱导分化而来的 M1 型 TAMs 抑制了 MCF-7 乳腺癌细胞系增殖和 VEGF 介导的血管生成。因此, M1 型 TAMs 在 ESCC 血管生成中可能发挥相似的抑制作用。

ESCC 微环境中 M2 型 TAMs 是主要效应细胞,并且促进肿瘤血管生成,肿瘤血管生成是生长、转移和侵袭过程的重要内容, M2 型 TAMs 可以产生 VEGF、TGF- $\beta$ 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等促血管生成因子及多种趋化因子。柏社香等<sup>[19]</sup>研究显示,由 M2 型 TAMs 表达的 IL-17 对 ESCC 血管生成具有促进作用。有研究表明, TAMs 基因中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路情况,其与早期 ESCC 肿瘤血管生成相关。此外, ANG2/TIE2 信号通路也是调控 ESCC 血管生成的关键, M2 型 TAMs 于该通路调节破坏原血管,从而促进血管生成<sup>[20-21]</sup>。不过,有研究在探讨平滑肌瘤的研究中发现,与 VEGF 相比,肿瘤细胞产生的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和 M2 型 TAMs 浸润与高微血管密度的相关性更高<sup>[22]</sup>,这提示 M2 型 TAMs 在不同肿瘤中起到的促血管生成作用也存在差异,其在血管生成中的作用机制还需进一步研究。

**2.3 TAMs 与 ESCC 淋巴管转移的关系** 淋巴管生成是肿瘤发生淋巴转移的基础,近年来,越来越多的学者探讨 TAMs 与肿瘤淋巴管生成及淋巴管转移的关系,并认为在炎症环境中, TAMs 参与了淋巴管生成,主要途径为巨噬细胞直接转分化成淋巴管内皮细胞或是刺激已经存在的淋巴管内皮细胞分裂增殖而诱导淋巴管生成。ESCC 相关的研究中也发现 VEGF-C 刺激淋巴管生成,并导致肿瘤发生炎症细胞浸润及转移,肿瘤组织中不同亚型 TAMs 诱导 VEGF-C 能力具有差异。Jiang 等<sup>[9]</sup>的研究发现对比癌旁正常组织, ESCC 肿瘤巢和基质中 M1 巨噬细胞的密度明显高于癌旁正常组织,并且其密度与 ESCC 患者的淋巴管转移和 T 分期呈负相关,因此, M1 型 TAMs 可能具有较差的诱导 VEGF-C 的能力。M2 型 TAMs 诱导的 VEGF-C 表达可以促进血管生成和淋巴管转移,而这会进一步影响 ESCC 患者生存及其预后<sup>[23-26]</sup>。冯稳等<sup>[23]</sup>分析 M2 型 TAMs 与 ESCC 的临床病理特征,其中分期、浸润深度及淋巴管转移与 M2 型 TAMs 表达显著相关。有研究对 ESCC 中 M2 型巨噬细胞浸润和肿瘤临床分期及转移的关系进行了 Meta 分析,显示 M2 型巨噬细胞浸润与肿瘤临床分期( $OR=3.39$ )、淋巴管转移( $OR=5.01$ )均存在显著相关,这表明 M2 型 TAMs 与 ESCC 的 TNM 分期及淋巴管转移状态有关, TNM 分期晚、发生淋巴管转移的 ESCC 患者 M2 型 TAMs 表达更高<sup>[27]</sup>。刘逸之等<sup>[28]</sup>探讨 ESCC 组织与 M2 巨噬细胞的关系,显示微淋巴管密度与巨噬细胞数呈正相关,且伴淋巴管转移的肿瘤存在高水平的 M2 巨噬细胞浸润和微淋巴管密度。此外,通过进一步研究发现阻断 NF- $\kappa$ B 通路可下调 VEGF-C 表达,进一步提示 NF- $\kappa$ B 通路参与了介导 M2 型 TAMs 上调产生 VEGF-C 促淋巴管形成过程<sup>[29]</sup>。不同亚型 TAMs 均与 ESCC 的病理特点存在关联性,食管肿瘤发生过程中同时存在不同亚型 TAMs,检测 ESCC 组织的 M1/M2 型 TAMs 的动态平衡有

利于提高对肿瘤综合生物学特征的了解。

### 3 TAMs 与 ESCC 免疫的关系

食管肿瘤微环境中存在的 M1 型 TAMs 分泌 IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$  等细胞因子并介导 Th-1 型免疫反应,因此,M1 型巨噬细胞相当于机体免疫战士,激活免疫反应,促进炎症反应,起到抵御病原微生物及病毒感染、杀伤 ESCC 细胞的作用。M2 型 TAMs 通过减少抗原提呈和阻碍 T 细胞增殖可以抑制特异性免疫反应。研究发现,M2 型 TAMs 产生 TGF- $\beta$  和 IL-10,并抑制食管肿瘤微环境的免疫<sup>[30]</sup>。M2 型 TAMs 的避免凝集素 (Siglec)-15 具有识别肿瘤细胞的唾液酸抗原,并提高 TGF- $\beta$  水平的作用<sup>[31]</sup>。M2 型 TAMs 在 ESCC 发生的早期通过 PD-1 信号通路诱导免疫入侵,通过介导 Th-2 型免疫应答,使得 Th-2 型细胞活化,产生的 IL-10 继而诱导单核细胞表达共刺激分子程序性死亡配体 PD-L1,能抑制 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,从而达到免疫抑制效应,其产生的免疫抑制因子还具有抑制 NK 细胞迁移,降低杀伤功能等能力<sup>[32]</sup>。进一步促进了食管恶性肿瘤的进展<sup>[33]</sup>。

### 4 TAMs 对 ESCC 预后的预测价值

TAMs 与胃癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌等恶性肿瘤预后具有关联性,同样,TAMs 也能预测 ESCC 的预后。M1 型 TAMs 在 ESCC 的肿瘤基质中的密度增加,患者预后越好<sup>[9]</sup>;较多的研究主要研究 M2 型 TAMs 与食管肿瘤预后的关系,M2 型 TAMs 呈高表达的患者预后不良风险明显高于低表达的患者。解瑞玲等<sup>[34]</sup>研究 ESCC 患者组织中 M2 型 TAMs 表达与预后的关系,结果显示不同 ESCC 间质 M2 型 TAMs 浸润程度的患者 5 年生存率也不同,癌间质 M2 型 TAMs 浸润密度与其生存时间呈负相关性,癌间质 M2 型 TAMs 浸润密度是独立的预后因素。这表明 M2 型 TAMs 与 ESCC 预后有关,M2 型 TAMs 高表达的患者容易出现预后不良。张志斌等<sup>[35]</sup>研究显示,CD163<sup>+</sup> M2 型巨噬细胞浸润是影响 ESCC 患者预后的独立因素。另有研究对 ESCC 患者生存情况进行分析,发现 ESCC 组织中 M2 型巨噬细胞浸润与患者预后具有明显相关性<sup>[36]</sup>。通过上述研究发现,单一的评估某个亚型 TAMs 与 ESCC 患者的预后似乎不够准确,充分评估食管肿瘤微环境中 M1/M2 的动态平衡,对预测患者预后可能更具有指导意义。

### 5 结 语

ESCC 组织中有大量 TAMs,其参与了肿瘤侵袭、转移、促进肿瘤血管和淋巴管生成等过程,因此,充分评估食管肿瘤微环境中 M1/M2 的动态平衡,对预测 ESCC 患者预后具有一定的指导意义。同时,以 M1/M2 型 TAMs 为靶点的靶向治疗有望成为抗 ESCC 治疗的重要手段。

### 参考文献

[1] Dong G,Huang XQ,Jiang SY,et al.SCAP mediated GDF15-induced invasion and EMT of esophageal cancer [J].Front Oncol,2020,

10:564785.

- [2] 刘润泽,常栋,李博闻.食管鳞癌免疫治疗的临床进展[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(13):1028-1032.  
Liu RZ,Chang D,Li BW.Clinical progress of immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J].Chin J Cancer Prev Treat,2021,28(13):1028-1032.
- [3] 黄晓智,刘洋,易宣洪,等.淋巴增强因子 1 的表达与食管鳞癌放疗敏感性的关系[J].中国临床研究,2020,33(6):799-802.  
Huang XZ,Liu Y,Yi XH,et al.Relationship between expression of lymphoid enhancer factor-1 and radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma[J].Chin J Clin Res,2020,33(6):799-802.
- [4] 廉祎,黄瑛.肿瘤相关巨噬细胞参与肿瘤免疫调节的研究进展[J].解剖科学进展,2018,24(5):542-546.  
Lian Y,Huang Y.Advances in tumor-associated macrophages involved in tumor immunoregulation [J].Prog Anat Sci,2018,24(5):542-546.
- [5] 吴从严,楼美清,贾玉,等.肿瘤相关巨噬细胞研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(3):508-512.  
Wu CY,Lou MQ,Jia Y,et al.Research progression of tumor-associated macrophage[J].J Mod Oncol,2020,28(3):508-512.
- [6] 李斯言,潘燕.肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤耐药关系及调节机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2018,32(7):573-578.  
Li SY,Pan Y.Advances of study on relationships between tumor associated macrophages and tumor resistance and its regulation mechanisms[J].Chin J Pharmacol Toxicol,2018,32(7):573-578.
- [7] 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.
- [8] Yuan X,Li Y,Zhang AZ,et al.Tumor-associated macrophage polarization promotes the progression of esophageal carcinoma [J].Aging,2020,13(2):2049-2072.
- [9] Jiang CH,Liang WH,Li FP,et al.Distribution and prognostic impact of M1 macrophage on esophageal squamous cell carcinoma [J].Carcinogenesis,2021,42(4):537-545.
- [10] 王巧,邹彦,罗清.肿瘤相关巨噬细胞与恶性肿瘤进展的关系 [J].山东医药,2015,55(37):96-98.  
Wang Q,Zou Y,Luo Q.Relationship between tumor associated macrophages and malignant tumor progression [J].Shandong Med J,2015,55(37):96-98.
- [11] Sica A,Saccani A,Mantovani A.Tumor-associated macrophages: a molecular perspective [J].Int Immunopharmacol,2002,2(8):1045-1054.
- [12] Pal R,Chakraborty B,Nath A,et al.Noble metal nanoparticle-induced oxidative stress modulates tumor associated macrophages (TAMs) from an M2 to M1 phenotype: an *in vitro* approach [J].Int Immunopharmacol,2016,38:332-341.
- [13] Farajzadeh Valilou S,Keshavarz-Fathi M,Silvestris N,et al.The role of inflammatory cytokines and tumor associated macrophages (TAMs) in microenvironment of pancreatic cancer [J].Cytokine Growth Factor Rev,2018,39:46-61.
- [14] Qiu SQ,Waaijer SJH,Zwager MC,et al.Tumor-associated macrophages in breast cancer: innocent bystander or important

- player? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 178-189.
- [15] Mai SJ, Liu L, Jiang JJ, et al. Oesophageal squamous cell carcinoma-associated IL-33 rewires macrophage polarization towards M2 via activating ornithine decarboxylase [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12960.
- [16] Fujiwara Y, Komohara Y, Kudo R, et al. Oleonic acid inhibits macrophage differentiation into the M2 phenotype and glioblastoma cell proliferation by suppressing the activation of STAT3 [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6): 1533-1537.
- [17] 彭晓燕. 肿瘤相关巨噬细胞对 STAT3 激活及促进食管鳞癌浸润、转移的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- Peng XY. Effect of tumor-associated macrophages on STAT3 activation and promotion of invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [18] Yin L, Fan ZP, Liu P, et al. Anemside A3 activates TLR4-dependent M1-phenotype macrophage polarization to represses breast tumor growth and angiogenesis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 432: 115755.
- [19] 柏社香. Th17 细胞、IL-17、IL-6 与食管癌的相关性研究 [D]. 南京: 东南大学, 2015.
- Bai SX. Research on the correlation between Th17 cell, IL-17, IL-6 and esophageal carcinoma [D]. Nanjing: Southeast University, 2015.
- [20] 张静, 闫新玲, 马遇庆, 等. Wnt 信号通路上关键基因在哈萨克族食管癌中的表达 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(6): 416-420, 432.
- Zhang J, Yan XL, Ma YQ, et al. Key genes expression of Wnt signaling pathway in Kazak in esophageal cancer [J]. *J Cancer Control Treat*, 2017, 30(6): 416-420, 432.
- [21] de Palma M, Naldini L. Angiopoietin-2 TIEs up macrophages in tumor angiogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16): 5226-5232.
- [22] Kerjaschki D. The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2316-2319.
- [23] 冯稳, 于庆凯, 陈奎生, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在食管鳞癌中的临床病理特征分析 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(36): 5078-5080.
- Feng W, Yu QK, Chen KS, et al. The clinical pathological characteristics of tumor-associated macrophages in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Chongqing Med*, 2016, 45(36): 5078-5080.
- [24] Yang CB, Chen C, Xiao QK, et al. Relationship between PTEN and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and the underlying mechanism [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 739297.
- [25] Cao WQ, Peters JH, Nieman D, et al. Macrophage subtype predicts lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma and promotes cancer cell invasion *in vitro* [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(5): 738-746.
- [26] 李赛赛, 姚文健, 王建军, 等. 淋巴组织表达受体在食管鳞状细胞癌中表达水平与临床病理参数及预后的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(2): 167-171.
- Li SS, Yao WJ, Wang JJ, et al. Relationships of receptor expressed in lymphoid tissues in esophageal squamous cell carcinoma with clinicopathological parameters and prognosis [J]. *J Chin Pract Diagn T-*
- her, 2021, 35(2): 167-171.
- [27] 周剑, 贺家勇, 刘清, 等. 食管鳞状细胞癌中 M2 型巨噬细胞浸润与肿瘤转移和临床分期相关性的 Meta 分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(11): 1383-1387.
- Zhou J, He JY, Liu Q, et al. Meta analysis of association between infiltrated M2 macrophage of ESCC and lymph node metastasis and clinical stage [J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2017, 40(11): 1383-1387.
- [28] 刘逸之, 吕卫东, 蔡琳, 等. 食管癌组织淋巴管与巨噬细胞的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(20): 3225-3227.
- Liu YZ, Lv WD, Cai L, et al. Relationship of lymphatic number of esophageal cancer with tumor associated macrophages [J]. *J Mod Oncol*, 2016, 24(20): 3225-3227.
- [29] Wu H, Xu JB, He YL, et al. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4): 462-468.
- [30] 何亚运, 罗泊涛, 陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(6): 88-92.
- He YY, Luo (B/P) T, Lu YZ. Research Progress on the role of immunosuppressive cells and cytokines in antitumor immune response in tumor microenvironment [J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(6): 88-92.
- [31] Takamiya R, Ohtsubo K, Takamatsu S, et al. The interaction between Siglec-15 and tumor-associated sialyl-Tn antigen enhances TGF- $\beta$  secretion from monocytes/macrophages through the DAP12-Syk pathway [J]. *Glycobiology*, 2012, 23(2): 178-187.
- [32] Krneta T, Gillgrass A, Ashkar AA. The influence of macrophages and the tumor microenvironment on natural killer cells [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 68-79.
- [33] Yang H, Zhang QN, Xu M, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41.
- [34] 解瑞玲, 董伯升, 庞慧, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在食管癌组织浸润及其对预后的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(2): 83-86.
- Xie RL, Dong ED, Pang H, et al. Tumor-associated macrophages in esophageal carcinoma and its impact on prognosis [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2011, 38(2): 83-86.
- [35] 张志斌, 朱艳, 席俊峰. CD68<sup>+</sup>、CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞对食管癌浸润及预后的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(6): 590-592.
- Zhang ZB, Zhu Y, Xi JF. Influence of CD68<sup>+</sup> and CD163<sup>+</sup> macrophages on the infiltration of esophageal carcinoma and its prognosis [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 24(6): 590-592.
- [36] 周剑, 贺家勇, 刘涛, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 M2 型巨噬细胞浸润与患者预后及临床病理参数的相关性 [J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(11): 1380-1382, 1387.
- Zhou J, He JY, Liu T, et al. Correlation of M2 macrophages infiltration with prognosis and clinicopathological parameters in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2017, 40(11): 1380-1382, 1387.