・综述・

肿瘤相关巨噬细胞影像学研究进展

吴晓静,陈旺生

【摘要】 巨噬细胞是肿瘤微环境的关键参与者,通过分泌细胞因子、细胞表面受体、趋化因子和酶等促进肿瘤发生发展以及形成免疫抑制性的微环境,使其成为癌症治疗的重要靶点,也是近年兴起的研究热点。因此肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)成像发挥重要作用,一方面可以确定 TAMs 的浸润程度,预测患者的肿瘤进展和不良预后;另一方面提供 TAMs 靶向治疗反应的宝贵信息。本文首先简要概述 TAMs 在肿瘤中的作用,重点就肿瘤相关巨噬细胞两种主要成像方法——MRI 和正电子发射断层扫描 (PET)的研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤相关巨噬细胞; 磁共振成像; 正电子发射断层显像; 诊断

【中图分类号】R445.2;R445.6;R730.4 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2023)03-0356-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.03.021

巨噬细胞是单核吞噬细胞谱系的分化细胞,广泛 存在于脾脏、肝脏、淋巴结等重要免疫器官中,在组织 稳态、炎症和防止病原体感染方面发挥着关键作用。 巨噬细胞根据功能不同分为两种亚型,一种是经典激 活的肿瘤抑制性 M1 巨噬细胞,另一种是交替激活的 肿瘤支持性 M2 巨噬细胞^[1]。经脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、γ干扰素 (interferon γ, IFN-γ)、粒细 胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 刺激激活的 M1 巨噬细胞,通过转录因子 Stat1、IRF1 或 IRF5 诱导产 生多种促炎细胞因子如白介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-12 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) 以及趋化因子 CXCL9、CXCL10 和 CCL5,促进 TH1 反应,从而达到抗肿瘤、细胞杀伤功 能。相反,由 IL-4、IL-13、IL-10 和 M-CSF/CSF-1 激 活的 M2 巨噬细胞,高表达抗炎细胞因子 IL-10、趋化 因子 (CCL2、CCL17、CCL22)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)以及 M2 表面标记物「巨噬细胞甘露糖受体(macrophage mannose receptor, MMR)/CD206、清道夫受体 CD163] 等,通过抑制炎症反应和 T 细胞效应以及诱导调节性 T细胞(regulatory T cell, Treg)募集和血管生长等方 式促进肿瘤生长发展^[2-3]。因此,M1巨噬细胞被认为 与炎症和病原体的死亡密切相关,而 M2 巨噬细胞则 与组织修复相关^[4]。研究表明,巨噬细胞可广泛侵入

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肿瘤组织形成肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs), 肿瘤组织由大量的巨噬细胞充 填,占肿瘤总量的 50%,恶性肿瘤中绝大多数的 TAMs 属于 M2 型^[5]。结合上述, TAMs 在肿瘤中有 如下作用:①TAMs释放多种血管生成因子,包括 VEGF、PDGF和 bFGF, 刺激肿瘤内的血管生成。② TAMs 分泌许多信号分子、牛长因子和基质金属蛋白 酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 激活肿瘤细胞 上皮间质转化、侵袭和转移。③TAMs 通过各种细胞 因子和分子的作用促进肿瘤干细胞的形成和维持。④ TAMs 分泌精氨酸酶 I 消耗 L-精氨酸来抑制活化 T 细胞中 TCRζ 链的重新表达:同时表达 PD-1 配体 PD-L1 和 PD-L2、以及 CTLA-4 的配体 CD80 和 CD86, 配 体与 TAMs 表面受体(PD-1 和 CTLA-4)相结合负向 调节 T 细胞、NKT 细胞和 NK 细胞的细胞毒性功能。 TAMs 释放趋化因子(CCL5、CCL22)招募 Treg T 细 胞,形成肿瘤免疫抑制性微环境,下调肿瘤的免疫应 答。⑤TAMs 降低化疗药物疗效和增加放疗辐射的 不良反应[6-7]。

研究表明,TAMs的存在与大多数恶性肿瘤(乳腺癌、肺癌、淋巴瘤以及前列腺癌等)的不良预后密切相关,不少学者将TAMs视为重要的治疗靶点^[7]。如肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)发病隐匿,大多数患者确诊时已处于疾病晚期,不适合手术切除,因此经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization,TACE)是肝癌患者主要的治疗方法。普遍认为,TACE后CT上癌灶内碘油沉积的越多,肿瘤坏死程度越高,患者预后越好,而灶内碘油的廓清则说明肿瘤存活或出现复发。Fu等^[8]课题组发现HCC样本中TAMs的密度与TACE的疗效相关,TAMs可能通过

作者单位:570311 海口,海南省人民医院放射科

作者简介:吴晓静(1998-),女,海南海口人,硕士研究生, 住院医师,主要从事中枢神经系统影像学研究。

通讯作者:陈旺生,E-mail:wschen ok@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81960311);海南省重点研 发项目(ZDYF2020115);海南省重点科技项目 (ZDYF2022SHFZ022);海南省临床医学中心建设项目

诱导 HCC 细胞自噬调节,从而抑制奥沙利铂对 HCC 的细胞毒性作用。另外 Zhou 等^[9] 课题组在大鼠 HCC 模型探讨了 TACE 术后 TAMs 的变化,发现 TACE 术后造成局部缺氧和炎症的微环境,明显诱导 TAMs 浸润。TAMs 又可通过细胞因子、趋化因子、生长因 子和 MMPs 的表达刺激肿瘤生长和血管生成,加速残 留肿瘤的复发和转移。由此推断 TACE 疗效不佳可 能与 TAMs 有关,靶向 TAMs 可作为一种新的治疗 策略来改善晚期 HCC 患者的 TACE 治疗结果。

目前针对 TAMs 免疫治疗策略方面主要集中在 以下三方面:首先,消耗现有 TAMs 或抑制 TAMs 向 肿瘤部位募集和分化以减少 TAMs 的积累;其次是诱 导 TAMs 重编程为促炎抗肿瘤的 M1 表型以抑制肿 瘤生长发展;最后是阻断 TAMs 原肿瘤功能包括响应 VEGFa、TNF-α、EGF 和 CSF-1 在内的信号通路^[7,10]。 最近 Rachel 等^[11]在同源肿瘤小鼠模型中,利用嵌合 抗原受体-T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法靶向消耗 M2 样叶酸受体-β+(folate receptors-β,FR-β+)TAMs,导致肿瘤微环境重编程,促 进内源性 T 细胞介导的免疫作用以便控制肿瘤进展, CAR-T 细胞介导的治疗策略为 TAMs 的免疫治疗提 供了新的见解。

TAMs 成像不仅可以识别 TAMs 的浸润程度,预测患者进展和预后,而且能监测患者治疗的效果。目前已开发几种成像方法来对肿瘤中 TAMs 的分布和量化进行无创分析,下面主要就 TAMs 两种成像方法——MRI 和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)的研究进展进行综述。

基于 MRI 的 TAMs 成像

MRI 是一种无电离辐射、高空间分辨率的非侵入 性成像技术,是 TAMs 成像的重要手段。随着各种对 比剂的不断出现,用于跟踪 TAMs 的对比剂主要有钆 螯合物、氧化铁纳米颗粒以及全氟化碳化合物。

1.钆螯合物 TAMs 成像

钆螯合物是广泛应用于临床的顺磁性对比剂,主 要通过缩短自旋晶格 T₁ 弛豫时间,T₁WI 上呈高信 号^[12]。Marites 等^[13]在 C6 大鼠神经胶质瘤模型中, 静脉注射 PG-Gd-NIR813 1 h 和 48 h 后进行体内和体 外光学成像,发现肿瘤中聚合物对比剂的吸收率很高。 在 T₁W MRI 上肿瘤显著增强。此外,该研究的免疫 组织化学分析显示 PG-Gd-NIR813 在肿瘤坏死周围 区域与 CD68(新招募的巨噬细胞 M2)和 CD169(活化 巨噬细胞共定位),但不与肿瘤周围 CD163(驻留巨噬 细胞 M1)共定位,表明 PG-Gd-NIR813 很有可能被肿 瘤浸润性巨噬细胞 M2 亚群吞噬后沉积在肿瘤坏死周 围区域,这一假设通过氯膦酸盐脂质体耗竭巨噬细胞, 随后肿瘤坏死区域中 PG-Gd-NIR813 的摄取减少得 到证实。研究表明 PG-Gd-NIR813 是 TAMs 存在的 指标,可在体内进行 MR 成像跟踪 TAMs,识别 TAMs 浸润程度,预测患者肿瘤进展和不良预后,并 有潜力作为评估 M2-TAMs 抗肿瘤疗法反应的生物 标志物,监测免疫靶向治疗效果,引导患者进行个性化 的治疗选择。尽管钆螯合物有望标记 TAMs,但 Gd 敏感度相对较低,需要高浓度的 Gd 才能在 MRI 上检 测到变化,并且钆螯合物会在患者脑中沉积引起毒性 作用^[14]。有报道称,部分肾功能不全的患者使用钆螯 合物后,造成严重的副作用——肾源性系统性纤维 化^[15]。考虑到钆螯合物的局限性,若能提高其生物安 全性和敏感度,未来在 TAMs 成像中的应用将更为广 泛。

2.顺磁性氧化铁纳米颗粒 TAMs 成像

由于巨噬细胞的高吞噬活性,可利用顺磁性氧化 铁纳米颗粒来对 TAMs 进行 MR 成像。顺磁性氧化 铁纳米颗粒主要通过降低自旋-自旋 T₂ 弛豫时间,导 致 TAMs 在 T₂ 加权图像上显示为低信号点^[16]。目 前用于 MR 成像的氧化铁纳米粒子主要是超顺磁性 氧化铁纳米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticles,SPIO)和超小 SPIO(ultra small SPIO,US-PIO)。SPIO 可被网状内皮系统(reticuloendothelial system,RES)中的巨噬细胞快速识别和吞噬,并且因 流体力学直径(60~180 nm)太大无法通过肿瘤微血 管内皮到达 TAMs 进行 MR 成像。反之,直径较小的 USPIO(20~50 nm)在一定程度上瞬时逃逸并延迟 RES 吞噬作用,导致血液半衰期延长 1~3 小时,组织 灌注延长,因此 USPIO 更适合体内 TAMs 成像^[17]。

Ferumoxytol 属于 USPIO 的一种,是目前唯一获 得 FDA 批准的用于治疗贫血且可用作 MRI 显像剂的 纳米颗粒化合物。2011年 Daldrup 等[17]在携带乳腺 癌的 MMTV-PyMT 的转基因小鼠模型静脉注射 Ferumoxytol 后发现, Ferumoxytol 在体外细胞成像 中优先被 TAMs 吞噬,而不是肿瘤细胞。在体内 MR 图像上,所有肿瘤表现出持续的信号下降。小鼠使用 抗 CSF1 单克隆抗体耗竭 TAMs 后(与未治疗的对照 组比),表现出减弱的 Ferumoxvtol 增强和明显更小的 $\Delta R2(R2=1/T_2, 肿瘤对比增强的定量测量), 经 CD68$ +免疫检测,氧化铁纳米颗粒定位于 TAMs, TAMs 是介导 Ferumoxytol 对肿瘤进行 MR 成像的主要成 分。该研究提示,临床适用的氧化铁纳米颗粒 Ferumoxytol 的 TAMs 成像可作为决定相关治疗方案、评 估免疫靶向疗法和预测肿瘤预后的新生物标志物,支 持新免疫靶向疗法的持续开发,并立即从临床中获取 疗效信息。2018年 Aghighi等^[18]真正将 Ferumoxytol 用于患者的 TAMs 成像,实现从动物模型到临床 的转化。研究者对 25 例患有淋巴瘤和骨肉瘤的儿童 和青少年进行 Ferumoxytol 增强 MRI 检查发现,骨肉 瘤和淋巴瘤表现出不同的 MRI(暗)增强,骨肉瘤的平 均 T₂ 值明显低于淋巴瘤的平均 T₂ 值,并证明肿瘤的 T₂ 值与组织病理学上的 TAMs 数量相关。研究表 明,Ferumoxytol 增强 MRI 作为小儿淋巴瘤和骨肉瘤 TAMs 的替代生物标志物可立即应用于临床,指导富 含 TAMs 肿瘤患者接受 TAMs 调节免疫疗法,并监 测肿瘤的治疗反应。而无明显 TAMs 浸润的患者可 使用替代治疗方案^[18-19]。有趣的是,Ferumoxytol 不 仅可以进行 TAMs 成像,还能将 TAMs 极化为抗肿 瘤表型,抑制肿瘤生长^[20]。

Ferumoxytol 增强 MRI 在检测 TAMs 方面显示 出巨大前景,但罕见的过敏反应已在成人患者中报 道^[21]。因此,在进行 Ferumoxytol 增强 MRI 前筛查 是否有过敏史,注射药物时适当缓慢给药,注射后密切 关注患者反应。由于绝大数恶性肿瘤的 TAMs 代表 M2 亚型,Daldrup 等^[17]和 Aghighi 等^[18]的研究中并 没有区分 TAMs 亚型。根据 Aghighi 等^[18]研究发现, M1-TAMs 和 M2-TAMs 都吞噬 Ferumoxytol,无法 利用 Ferumoxytol 摄取对应具体的 TAMs 亚型。为 了更加详尽阐明 TAMs 在肿瘤中的作用,未来成像研 究应开发利用 TAMs 表面受体(包括 CD206、CD163 和 CD80/86)的配体搭载于 Ferumoxytol 纳米颗粒, 主动靶向识别 TAMs 表型,明确具体 M1/M2 TAMs 负荷,制订个性化的诊疗方案。

3.全氟化碳化合物 TAMs 成像

¹⁹ F-MRI 能够跟踪巨噬细胞是基于全氟化碳化合物(perfluorochemical, PFC)实现的,因为全氟化碳化合物在体内被巨噬细胞吞噬,类似于先前描述的铁纳米颗粒的摄取。由于生物组织缺乏¹⁹ F 原子,一旦MRI 检测到肿瘤出现¹⁹ F 信号,就证实存在 TAMs。

Makela 等^[22]利用氧化铁纳米颗粒和 PFC 试剂标 记 TAMs 进行 MR 成像,比较两种示踪剂检测 TAMs 的能力。结果发现,在氧化铁纳米颗粒注射后 4 天后 观察到整个肿瘤的信号丢失,并且在 3 周时观察到肿 瘤外周信号丢失更明显,表明在 3 周时更多的 TAMs 积累在肿瘤外周。而注射 PFC 后,肿瘤中心和外周检 测到相似的¹⁹F 信号,并通过量化处理显示,两个时间 点¹⁹F 自旋的数量无显著差异,表明不同肿瘤区域存 在相似的 TAMs 量。该研究表明,基于两种示踪剂的 MR 成像都可揭示 TAMs 的早期存在,与氧化铁纳米 颗粒的 TAMs 成像技术相比,基于¹⁹F 的 TAMs 跟踪 方法更好地代表 TAMs 密度,且¹⁹F 自旋数量的图谱 提供 TAMs 分布随时间在不同位置积累的额外信息, 提高 TAMs 空间分布的认识,有助于开发针对肿瘤相 关巨噬细胞募集的靶向药物。另有研究^[23]使用¹⁹ F-MRI 技术评估 TAMs 在单突变和双突变头颈肿瘤小 鼠模型中的应用,结果发现注射 PFC 纳米乳剂后进行 MR 成像,肿瘤存在显著的 PFC 积累,Cal27 组(双突 变)肿瘤内¹⁹F原子的平均数量是SCC4 组(单突变)的 两倍,且经免疫组织学验证,¹⁹F原子的数量与 TAMs 计数之间密切相关。由此认为19F-MRI 技术可以定量 评估 TAMs 负荷,有助于区分双突变和单突变头颈部 肿瘤,从而制订个性化的治疗策略。此外,PFC-TAMs 成像亦可作为研究患者治疗效果的方法。如 Stephanie 等^[24]利用 PFC 乳液监测溶瘤病毒疗法, MR 图像发现病毒疗法治疗的荷瘤小鼠中发现了显著 的¹⁹F 信号,组织学检查证实了¹⁹F 信号和巨噬细胞空 间分布相一致,表明¹⁹F-MRI 可以检测和量化病毒诱 导的体内巨噬细胞程度,从而有潜力作为疗效监测及 预后评估的重要指标。与氧化铁纳米颗粒类似,目前 无法应用 PFC 对比剂对 TAMs 进行具体分型,有待 进一步探索研究。

基于 PET 的 TAMs 成像

PET 也逐渐成为检测 TAMs 的重要手段。目前 已经开发了几种放射性示踪剂以靶向跟踪 TAMs,主 要包括易位蛋白(translocator protein, TSPO)、巨噬 细胞甘露糖受体(CD206、MMR)、叶酸受体 β(FR-β) 以及基于内吞作用的放射性示踪剂。

1.TSPO TAMs 成像

TSPO 主要位于线粒体外膜上,有证据表明 TS-PO在M2巨噬细胞中优先上调^[25],因此使用TPSO 示踪剂评估 TAMs 具有可行性。Bastian 等[26]利用 ¹⁸F DPA-714(一种 TSPO 靶向剂)对人类原位神经胶 质瘤的小鼠模型进行 PET 成像,结果发现肿瘤和肿瘤 外缘摄取¹⁸ F DPA-714, 且免疫组织化学证明 TSPO 来源于胶质瘤相关小胶质细胞/巨噬细胞(GAM)。另 有 Mirna 等[27]利用¹¹C-PBR28 PET 研究小鼠胰腺导 管腺瘤的巨噬细胞,胰腺肿瘤摄取大量示踪剂,摄取水 平与组织学巨噬细胞浸润密切相关,并在 CD11b 缺陷 小鼠中证明了巨噬细胞对示踪剂摄取的特异性,表明 可以通过¹¹C-PBR28 PET 来反映胰腺癌 TAMs 浸润 情况。因此,TSPO TAMs 成像是检测肿瘤相关巨噬 细胞的潜在方式,可反映免疫靶向治疗前后 TAMs 浸 润变化情况,从而监测治疗效果。但目前研究尚未明 确 TSPO 靶向剂针对巨噬细胞的具体表型,这有待进 一步研究。

2.巨噬细胞甘露糖受体 TAMs 成像

结合上文所述,巨噬细胞甘露糖受体(CD206)作 为 M2 巨噬细胞表面标志物,可作为深入理解肿瘤 TAMs 的潜在生物标志物。Locke 等^[28]利用显像剂 甘露糖化⁶⁴ Cu 脂质体(MAN-LIP)对肺腺癌小鼠模型 进行共聚焦荧光显微镜成像和 PET 成像,结果显示显 著的 Dio 荧光与 F4/80 阳性细胞(TAMs)相关,Dio 荧光的分布与肿瘤摄取的脂质体一致,表明肿瘤 PET 信号的增强是 MAN 脂质体标记 TAMs 的结果。另 外,通过流式细胞术评估 M1-巨噬细胞和 M2-巨噬细 胞对 MAN-LIP 的摄取,结果显示与 M1-巨噬细胞相 比,MAN-LIPs 与 M2-巨噬细胞的关联明显高出 1.9 倍(P<0.05)。由此表明甘露糖化脂质体可对小鼠肺 腺癌 M2-TAMs 进行靶向成像,并有潜力运载针对 M2-TAMs 的免疫治疗药物,实现靶向治疗。

有相关研究^[29]开发利用¹⁸ F-FB-anti-MMR 3.49sdAb(单域抗体片段)在小鼠肿瘤模型中进行 PET 成像和体内生物分布测量,结果 PET 图像观察 到肿瘤和表达 MMR 的组织(例如肝脏)特异性摄取示 踪剂,而MMR缺陷小鼠未见摄取,这与体内生物分布 结果一致。值得注意的是,研究者选择的是跨物种反 应性纳米抗体,与小鼠和人类 CD206 同源物相结合亲 和力高,这不仅证明靶向 MMR 的跨物种反应性纳米 抗体可检测表达 MMR 的 TAMs, 目有望用于 M2 巨 噬细胞的临床成像。最近 Xavier 等[30]利用68 Ga 标记 的抗 MMR 单域抗体片段(sdAb)通过 PET 成像靶向 CD206,同样发现示踪剂在表达 MMR 的 TAMs 和器 官中具有高特异性摄取。可见,通过抗 MMR 的纳米 抗体特异性靶向巨噬细胞甘露糖受体,能检测到 M2-TAMs 的存在,并且在监测靶向治疗和评估预后方面 具有重要的实践价值。

3.叶酸受体 β TAMs 成像

叶酸受体是一种单链糖蛋白,包括 α、β、γ/γ3 种 亚型。其中β亚型通过糖基磷脂酰肌醇锚在细胞膜表 面,已被证明是 M2 极化巨噬细胞的新兴标志物,但尚 未在肿瘤相关巨噬细胞进行成像研究^[31-32]。最近研究 者^[33]首次在人体内利用新型示踪剂¹⁸ F-PEG-叶酸对 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)患者进行 PET 成像,结果表面关节炎关节显示出摄取¹⁸ F 氟-PEG-叶酸,证明了¹⁸ F 氟-PEG-叶酸对 RA 关节炎活动 成像的潜力,可用于检测炎症的活动。炎症是肿瘤发 生的核心,这是否意味着叶酸受体β也适用于 TAMs 成像有待进一步研究。

4.主动内吞 TAMs 成像

除了病原体,纳米颗粒和脂质体优先被巨噬细胞、 单核细胞、树突细胞和中性粒细胞吞噬^[34]。基于巨噬 细胞的内吞能力,Medina 等^[35]开发利用⁸⁹ Zr 放射性 标记的重组高密度脂蛋白(recombinant high-densitv lipoprotein, rHDL)纳米粒子对乳腺癌模型进行 PET 成像,结果观察到放射性示踪剂聚集干肿瘤,免 疫组织化学和流式细胞术分析显示,放射性信号与富 含 TAMs 肿瘤区域共定位, TAMs 放射性信号的聚集 是肿瘤细胞的 6.8 倍,表明⁸⁹ Zr-rHDL 纳米粒子特异 性靶向 TAMs, 通过 TAMs 定量 PET 分析可以为 TAMs 无创检测提供重要的参考依据。另有研究^[36] 利用⁶⁴Cu标记的葡聚糖纳米颗粒(⁶⁴Cu-Macrin)构建 了 TAMs 靶向示踪剂。在结肠腺癌的小鼠模型中植 入⁶⁴Cu-Macrin 进行 PET/CT,最后在肿瘤中检测到 放射性示踪剂的聚集,并通过流式细胞术验证 Macrin 的主要摄取是 TAMs, 由此表明 Macrin 能够在体内对 TAMs 进行特异性 PET 成像。该研究还通过 Macrin 成像证明了经新辅助治疗(放化疗)处理后富集 TAMs 的肿瘤积累更高水平的药物纳米粒子,并抑制 肿瘤生长。总之, Macrin PET 成像不仅靶向反映 TAMs 情况,还可预测靶向治疗药物的疗效,实现诊 治一体化。

总结与展望

TAMs 在肿瘤发生发展中扮演关键角色, MRI 和 PET 借助不同的对比剂和示踪剂无创地检测 TAMs, 有助于肿瘤诊断、疗效监测和预后评估。鉴于 TAMs 主要向 M2 表型极化, 大多数研究几乎集中在 M2 靶 向对比剂的开发上, 而迄今为止极少学者开发探索 M1-TAMs 表面标志物。未来免疫导向疗法(诱导肿 瘤相关巨噬细胞重编程为 M1 表型)预示对 M1 靶向 成像技术的需求, 因此重视 TAMs 表面标志物尤其是 M1 的开发, 是实现 TAMs 表型精准成像, 以及监测免 疫疗法引起的肿瘤微环境 M1/M2 TAMs 成分变化的 关键。此外, 利用 TAMs 示踪剂和免疫靶向药物构建 的分子诊疗探针, 达到图像引导的诊疗一体化是未来 TAMs 成像研究的重要方向。

参考文献:

- [1] Hernández-Camarero P, López-Ruiz E, Marchal JA, et al.Cancer: a mirrored room between tumor bulk and tumor microenvironment
 [J].J Exp Clin Cancer Res.2021.40(1):1-12.
- [2] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J].J Clin Invest, 2012, 122(3):787-795.
- [3] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. J Pathol, 2013,229(2):176-185.
- [4] 吴婷,周武雄.肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的研究进展[J].细 胞与分子免疫学杂志,2016,32(2):265-267,271.
- [5] Sica A, Schioppa T, Mantovani A, et al. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression; potential targets of anti-cancer therapy [J]. Eur J

Cancer, 2006, 42(6): 717-727.

- [6] Salmaninejad A, Valilou SF, Soltani A, et al. Tumor-associated macrophages: role in cancer development and therapeutic implications[J].Cell Oncol, 2019, 42(5):591-608.
- [7] Guo Q.Jin Z.Yuan Y.et al.New mechanisms of tumor-associated macrophages on promoting tumor progression: recent research advances and potential targets for tumor immunotherapy[J].J Immunol Res, 2016, 2016(1):1-12.
- [8] Fu XT, Song K, Zhou J, et al. Tumor-associated macrophages modulate resistance to oxaliplatin via inducing autophagy in hepatocellular carcinoma[J].Cancer Cell Int, 2019, 19(1):1-11.
- [9] Zhou DY, Qin J, Huang J, et al. Zoledronic acid inhibits infiltration of tumor-associated macrophages and angiogenesis following transcatheter arterial chemoembolization in rat hepatocellular carcinoma models[J].Oncol Lett, 2017, 14(4): 4078-4084.
- [10] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J].Cell, 2010, 141(1):39-51.
- [11] Rodriguez-Garcia A, Lynn RC, Poussin M, et al. CAR-T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy[J].Nat Commun, 2021, 12(1):1-17.
- [12] 王辉,王蓉,杨健,等.巨噬细胞 MRI 研究进展[J].中国医学影像 技术,2013,29(7):1206-1209.
- [13] Melancon MP, Lu W, Huang Q, et al. Targeted imaging of tumorassociated M2 macrophages using a macromolecular contrast agent PG-Gd-NIR813[J].Biomaterials,2010,31(25):6567-6573.
- [14] Kanal E, Tweedle MF. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients [J]. Radiology, 2015,275(3):630-634.
- [15] 吴静云,王霄英.磁共振钆对比剂的不良反应[J].放射学实践, 2016,31(6):543-545.
- [16] 董银梅,陈怀文,刘崎.纳米磁性对比剂在体内巨噬细胞相关疾病 MRI成像中的应用[J].第二军医大学学报,2015,36(5):536-541.
- [17] Daldrup-Link HE,Golovko D,Ruffell B, et al.MRI of tumor-associated macrophages with clinically applicable iron oxide nanoparticles[J].Clin Cancer Res,2011,17(17):5695-5704.
- [18] Aghighi M, Theruvath AJ, Pareek A, et al. Magnetic resonance imaging of tumor-associated macrophages:clinical translation[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(17):4110-4118.
- [19] Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12 (4):237-251.
- [20] Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J].Nat Nanotechnol, 2016, 11(11):986-994.
- [21] Lu M, Cohen MH, Rieves D, et al. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease[J]. Am J Hematol, 2010, 85(5): 315-319.
- [22] Makela AV, Gaudet JM, Foster PJ. Quantifying tumor associated

macrophages in breast cancer: a comparison of iron and fluorinebased MRI cell tracking[J].Sci Rep,2017,7(1):1-9.

- [23] Khurana A, Chapelin F, Xu H, et al. Visualization of macrophage recruitment in head and neck carcinoma model using fluorine-19 magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2018, 79(4): 1972-1980.
- Weibel S, Basse-Luesebrink TC, Hess M, et al. Imaging of intratumoral inflammation during oncolytic virotherapy of tumors by ¹⁹F-magnetic resonance imaging (MRI)[J]. PloS One, 2013, 8 (2):1-12.
- [25] Narayan N, Owen DR, Mandhair H, et al. Translocator protein as an imaging marker of macrophage and stromal activation in rheumatoid arthritis pannus[J].J Nucl Med, 2018, 59(7): 1125-1132.
- [26] Zinnhardt B.Pigeon H. Thézé B. et al. Combined PET imaging of the inflammatory tumor microenvironment identifies margins of unique radiotracer uptake [J]. Cancer Res, 2017, 77 (8): 1831-1841.
- [27] Lanfranca MP, Lazarus J, Shao X, et al. Tracking macrophage infiltration in a mouse model of pancreatic cancer with the positron emission tomography tracer ¹¹C PBR28[J]. J Surg Res, 2018, 232:570-577.
- [28] Locke LW, Mayo MW, Yoo AD, et al.PET imaging of tumor associated macrophages using mannose coated ⁶⁴Cu liposomes[J]. Biomaterials, 2012, 33(31):7785-7793.
- [29] Blykers A.Schoonooghe S.Xavier C. et al.PET imaging of macrophage mannose receptor-expressing macrophages in tumor stroma using ¹⁸F-radiolabeled camelid single-domain antibody fragments[J].J Nucl Med,2015,56(8):1265-1271.
- [30] Xavier C, Blykers A, Laoui D, et al. Clinical translation of ⁶⁸Ga Ga-NOTA-anti-MMR-sdAb for PET/CT imaging of protumorigenic macrophages[J].Mol Imaging Biol, 2019, 21(5):898-906.
- [31] 王艺,任克.叶酸受体介导的肿瘤细胞靶向 MRI、CT 分子影像学 对比剂研究[J].放射学实践,2014,29(10):1226-1229.
- [32] Puig-Kröger A, Sierra-Filardi E, Domínguez-Soto A, et al. Folate receptor β is expressed by tumor-associated macrophages and constitutes a marker for M2 anti-inflammatory/regulatory macrophages[J].Cancer Res, 2009, 69(24):9395-9403.
- [33] Verweij NJF, Yaqub M, Bruijnen STG, et al. First in man study of ¹⁸F fluoro-PEG-folate PET: A novel macrophage imaging technique to visualize rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2020, 10 (1):1-10.
- [34] Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis[J]. Ann Rev Pathol, 2012, 7:61-98.
- [35] Pérez-Medina C, Tang J, Abdel-Atti D, et al. PET imaging of tumor-associated macrophages with ⁸⁹Zr-labeled high-density lipoprotein nanoparticles[J].J Nucl Med, 2015, 56(8): 1272-1277.
- [36] Kim HY.Li R.Ng TSC.et al.Quantitative imaging of tumor-associated macrophages and their response to therapy using 64Culabeled macrin[J].ACS Nano,2018,12(12):12015-12029.

(收稿日期:2022-01-07 修回日期:2022-04-13)