

纳米载体靶向肿瘤相关巨噬细胞治疗肿瘤新策略

张思悦¹, 高洁¹, 解方圆², 张海², 张国庆², 钟延强^{1*}

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433
2. 第二军医大学东方肝胆外科医院药剂科, 上海 200438

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)占实体肿瘤质量的50%左右,是肿瘤微环境的重要组成部分,能够促进肿瘤生长、刺激血管生成和抑制免疫反应等。将TAM作为治疗靶点,实现纳米载体在瘤内合理分布以及有效抑制肿瘤的目的,是新型纳米载体的研究方向。本文简述TAM在传递纳米载体方面的优势,列举药物靶向TAM治疗肿瘤的应用实例,阐明巨噬细胞介导的药物传递方式以及靶向TAM的治疗策略是未来治疗肿瘤的一个新方向。

[关键词] 巨噬细胞;肿瘤相关巨噬细胞;靶向治疗;纳米载体

[中图分类号] R 730.5 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2016)04-0477-05

Strategy of tumor associated macrophages as potential targets of nanocarrier for cancer therapy

ZHANG Si-yue¹, GAO Jie¹, XIE Fang-yuan², ZHANG Hai², ZHANG Guo-qing², ZHONG Yan-qiang^{1*}

1. Department of Pharmaceutical Science, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Tumor associated macrophage (TAM) accounts for about 50% of the tumor mass. As an important part of the tumor microenvironment, TAM can promote tumor growth and metastasis. As a novel therapeutic target, TAM enables nanodrugs to achieve appropriate intratumoral biodistribution so as to effectively restrain the growth of tumor. This review summarized the characteristics and advantages of TAM that are related to the preferential capture of nanocarriers in the process of drug delivery, and illustrated the application of TAM as a therapeutic target, pointing out that macrophage-mediated delivery of nanodrugs as a potential strategy for oncotherapy in the future.

[Key words] macrophages; tumor associated macrophages; target therapy; nanocarrier

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(4): 477-481]

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中的重要组成部分,是实体肿瘤中发挥主要作用的炎性细胞。TAM来源于骨髓前体细胞和脾脏单核细胞,属于巨噬细胞系的一类。巨噬细胞在组织微环境中主要存在两种表型:促炎症反应的M1表型和抗炎症反应的M2表型^[1]。M1型巨噬细胞能够激活Th1型细胞,引起免疫反应,杀伤微生物和肿瘤细胞;M2型巨噬细胞是免疫抑制型细胞,能够促进血管生成和组织修复。TAM大约占肿瘤质量的50%,通常认为大部分TAM呈现出M2表型^[2]。TAM能够表达免疫抑制介质,释放营养因子和促肿瘤侵袭相关的蛋白

酶,以及释放血管生成因子,促进肿瘤生长和血管生成^[3]。

纳米载体是一种属于纳米级微观范畴的亚微粒药物载体输送系统。将药物包封于亚微粒中,可以调节释药的速度、增加生物膜的透过性、改变在体内的分布、提高生物利用度等。TAM能够捕获纳米载体,将纳米载体分布到肿瘤的低氧区域,增强纳米载体在肿瘤组织中的渗透性,而且TAM还可以作为纳米载体的细胞载体,提高纳米载体对肿瘤的杀伤能力。因此,TAM可以作为提高纳米载体治疗效果的一种有效手段。另外,纳米载体由于其本身特性,如对巨噬细胞具有天然靶向性,以及配体修饰后对巨噬细胞具

有主动靶向性,可以实现对 TAM 的靶向性。因此,靶向 TAM 的纳米药物前景十分广阔,可能作为一种有效的肿瘤治疗手段用于临床。本文对 TAM 促进肿瘤进展的作用和机制、TAM 和纳米载体互相作用以及纳米载体靶向 TAM 的策略作一综述。

1 TAM 促进肿瘤进展的作用和机制

研究发现,TAM 能够参与肿瘤的生长、侵袭和转移,同时也在血管生成和免疫抑制等方面发挥重要作用^[4]。

1.1 促进肿瘤生长 TAM 在肿瘤组织中的浸润与肿瘤细胞的增殖密切相关。TAM 可以通过旁分泌形式释放出多种刺激肿瘤细胞增殖的细胞因子,包括表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、表皮生长因子受体(EGFR)、血小板源性生长因子(PDGF)等。肿瘤细胞分泌的集落刺激因子 1(CSF-1)能够刺激 TAM 产生 EGF,而分泌的 EGF 又可进一步刺激肿瘤细胞表达 CSF-1,如此反复,能够有效募集 TAM 并促进肿瘤的生长^[5]。

1.2 刺激血管生成 当肿瘤直径超过 2 mm 时便开始出现新生血管生成,以维持肿瘤生长所必需的氧气和营养供应。TAM 能够在肿瘤的血管低密度区聚集,刺激间质形成一个有利于血管生成的肿瘤微环境^[6]。使用小鼠癌症模型的实验研究证实 TAM 能够调节肿瘤的血管进程,这种能力的重要原因之一是 TAM 能够产生血管内皮生长因子(VEGF)^[7]。

1.3 抑制免疫反应 TAM 倾向于向 M2 表型巨噬细胞分化,能够高表达白介素 10(IL-10)和 TGF- β ,有助于局部免疫抑制和促进淋巴转移^[8]。另有研究显示,TAM 诱导免疫抑制还与一些转录因子的活性有关,如信号转导和转录激活因子(STAT3)及核转录因子 κ B(NF- κ B)等^[9]。TAM 还能够分泌前列腺素 E2、基质金属蛋白酶 7(MMP-7)等介质,使肿瘤细胞产生免疫逃逸,从而引发杀伤作用,造成肿瘤细胞的无限增殖^[10]。

2 TAM 对纳米载体的作用

2.1 TAM 可以提高纳米载体对肿瘤组织的渗透性 较弱的渗透性是限制小分子抗肿瘤药物发挥治疗作用的原因之一,纳米载体也存在同样问题。在

肿瘤治疗中,普遍认为提高渗透性和保留能力有利于药物聚合物或纳米载体在肿瘤组织的蓄积。在动物异体移植模型中的实验表明,纳米粒(NPs)不能在肿瘤组织新生血管中发生渗透^[11]。然而,在免疫活性条件下,TAM 能够选择性捕获 NPs,将 NPs 分布到肿瘤的低氧区域,增强纳米载体在肿瘤组织中的渗透性。在肺结核小鼠模型中,利福平微球体吸入剂能够在肺泡巨噬细胞中累积,对分枝杆菌的感染发挥有力的杀菌作用,且对巨噬细胞不产生毒性^[12]。同样,在转基因小鼠乳腺癌模型中,核磁共振成像显示巨噬细胞能够携带氧化铁 NPs,深入地分布在肿瘤组织中^[13]。Holden 等^[14]尝试将巨噬细胞构建为递送纳米载体的生物工程,他们用聚乙二醇(PEG)或荧光标记聚酰胺聚合物修饰 RAW246.7 巨噬细胞表面,作为细胞载体将药物运送到肿瘤的低氧区域,克服了巨噬细胞载药方面的局限,如低负荷容量和细胞毒性。

2.2 TAM 作为纳米载体的细胞载体 采用宿主离体细胞装载药物或者纳米载体(即由细胞介导的药物传送方式)对细胞活性和流动性不产生影响。装载药物后,这些细胞能够迁移到炎症部位、靶向肿瘤部位或者穿过生物屏障如血-脑屏障^[15]。免疫细胞特别是巨噬细胞,对新生血管、炎症部位和肿瘤病灶等具有天然亲和力,在细胞介导的纳米载体治疗中受到重视。目前,神经变性病公认的新型治疗方法是采用巨噬细胞作为载体,递送生物活性蛋白到达病变部位^[16]。过氧化氢酶被阳离子二嵌段共聚物包裹,形成纳米模拟酶,然后被巨噬细胞快速内化,注射体内后穿过血-脑屏障到达脑部,而后在 24 h 内以活化状态释放出来。将吞噬 NPs 的巨噬细胞注射到帕金森病模型小鼠中,能够很快地在脑部检测出来^[16]。

利用巨噬细胞能够穿过血-脑屏障的这一特点,将抗人免疫缺陷病毒(HIV)的药物包裹在可生物降解的 NPs 中,并在体外装载到巨噬细胞内,然后注射到体内,能够穿过血-脑屏障,抑制脑部 HIV 感染的发生^[17]。

3 纳米载体靶向 TAM 的优势

3.1 巨噬细胞对纳米载体具有很强的吞噬作用 纳米载体在血液循环中容易被网状内皮系统(RES)

的吞噬细胞快速消除,这是全身性纳米医学的主要局限性之一。静脉注射金 NPs 后发现,超过 70 种不同的血清蛋白能够不同程度地吸附在 NPs 表面^[18],而蛋白结合是吞噬发生的前提。虽然有很多研究致力于减少 RES 对 NPs 的摄取和增加肿瘤部位药物累积,但仍未取得突破性进展。

研究表明,NPs 的表面电荷、粒径和形态等多种因素,都能够影响巨噬细胞对它的摄取。其中,带电荷的 NPs 与中性 NPs 相比,更容易吸引巨噬细胞;阳离子 NPs 比阴离子 NPs 更容易被巨噬细胞摄取^[19]。巨噬细胞能够捕获和吞噬的粒子粒径在 0.1 nm~1 μ m 之间,且粒子的粒径越大越容易被巨噬细胞内化^[20]。文献报道,具有细长形状和锐利边缘的抗反转录病毒纳米载体更容易对巨噬细胞产生吸引力^[21]。金纳米棒是一种类似短棒状细菌的 NPs 子,与球状的 NPs 相比,更容易被巨噬细胞捕获^[22]。

3.2 纳米载体表面修饰提高对 TAM 的靶向性
通过对纳米载体的表面进行特定修饰,能够提高巨噬细胞对纳米载体的摄取和吞噬。*N*-甲酰-甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸是一种常见的巨噬细胞趋化剂,Wan 等^[23]用它对纳米载体表面进行修饰,从而使其更多地被腹腔巨噬细胞内化。此外,巨噬细胞表面的很多受体参与了对纳米载体的摄取过程。Chao 等^[24]在 J774A.1 巨噬细胞中,对右旋糖酐包被的氧化铁 NPs 进行了研究,证实了清道夫受体在巨噬细胞摄取 NPs 过程中发挥积极作用。同样,用甘露糖修饰纳米载体表面,经由甘露糖受体介导的胞吞作用能够有效增加巨噬细胞对 NPs 的摄取^[25]。

4 纳米载体靶向 TAM 治疗肿瘤策略

新型纳米药物的一个重要发展方向是靶向 TAM 治疗肿瘤。靶向 TAM 治疗肿瘤的途径有以下 3 种:一是将 TAM 作为传递抗癌药物的中间体,发挥抗肿瘤媒介作用;二是将细胞毒性药物直接靶向作用于 TAM 并最终杀伤 TAM;三是采用特殊的分子抑制剂来改变 TAM 的表型和功能。

4.1 TAM 作为纳米载体的细胞载体 巨噬细胞能够识别炎症病变部位,可以作为靶向传递抗癌药物的中间体,或者作为肿瘤部位显像剂,尤其是常规化疗药物难以到达的含氧量低的部位。Madsen 等^[26]用双光子荧光技术证实了装载纳米壳的巨噬

细胞能够有效地渗透到多细胞肿瘤球状体中,并且发现巨噬细胞不仅可以在低氧区聚集,也能够均匀地分布在球状体当中。

在癌症治疗中,用激光照射金纳米壳层能够产生超热状态,通过烧蚀疗法诱导周围癌细胞死亡。Choi 等^[27]证实,金 NPs 能够有效地被单核细胞内化,并传递到肿瘤中含氧量低的部位,被巨噬细胞内化的金 NPs 累积在肿瘤球状体中,通过光辐射处理后诱导细胞死亡。在体外实验中,将肿瘤细胞与装载金 NPs 的巨噬细胞共培养,用近红外光照射后能够选择性杀伤肿瘤细胞^[28],说明采用巨噬细胞介导的烧蚀疗法治疗肿瘤前景广阔。

4.2 直接杀伤 TAM 与传统抗癌干预方法相比,将巨噬细胞作为药物作用靶点,不仅具有新颖性,且有很好的应用价值^[29]。曲贝替定是一种市售的抗癌药,对 TAM 和单核细胞前体细胞具有选择性细胞毒性,是其发挥抗癌活性的关键^[30]。豆荚蛋白是一种溶酶体蛋白,在 TAM 中高度表达,可以作为药物治疗靶点^[31]。表达豆荚蛋白的 DNA 疫苗能够诱导 CD8⁺T 细胞对 TAM 产生免疫作用,有效降低肿瘤组织中 TAM 的含量。此外,豆荚蛋白还可以阻断 TAM 与肿瘤细胞之间的联系,使 TAM 对肿瘤的发展和转移的作用降低^[32]。甘露糖受体 CD206 是巨噬细胞的特定靶点,将结合 CD206 受体的多肽链吸附在纳米载体上,可使纳米载体特异性靶向 CD206⁺TAMs^[19]。

4.3 改变 TAM 的表型和功能 研究表明,M2/M1 的比值与肿瘤的预后呈相关性,因此改变 M1 与 M2 细胞的比例对患者治疗具有一定意义^[33]。TAM 具有可塑性,具有从免疫抑制的 M2 表型转化到肿瘤抑制的 M1 表型的潜力。CpG 寡核苷酸是一种免疫诱导剂,Huang 等^[34]将其包裹在 NPs 中,形成的复合物 CpG-NPs 对巨噬细胞具有靶向作用,所以能够被 TAM 有效捕获。与游离 CpG 寡核苷酸相比,CpG-NPs 能够诱导 TAM 分化成 M1 表型巨噬细胞和树突状细胞。此外,作者将 CpG 寡核苷酸与抗 IL-10、抗 IL-10 受体反义寡核苷酸形成复合物,在小鼠肝癌模型中证明了该复合物能够有效地改变 TAM 的功能,使 TAM 发挥出显著的抗肿瘤作用。胸腺素 α 是一种免疫调节激素,能够使 TAM 转化成树突状细胞。树突状细胞能够发挥抗肿瘤作

用,且分泌大量细胞因子^[35]。

二膦酸盐类药物如氯膦酸盐和唑来膦酸等,能够在体内以内吞的方式进入细胞,所以对巨噬细胞具有特异性作用。有文献报道,二膦酸盐类药物可以诱发 TAM 表型的反转^[36],但是这一转变的机制并不清楚。在小鼠间皮瘤模型中,腹腔注射包载氯膦酸盐药物的脂质体后,肿瘤负荷减少为原来的 6.7%,且肿瘤入侵性转移也被抑制^[37]。

一些小分子药物可以用来重塑 TAM^[38],如甘氨酸螯合铁螯合铜 N-二羟基苯乙酮能够激活 p38MAPK 和 ERK1/2 活化通路,上调细胞内谷胱甘肽,使得 TGF- β 的生成减少,而 TGF- β 的减少是 M1 表型巨噬细胞所必需的,从而增强抗肿瘤的免疫反应。

近年来,随着人们对巨噬细胞特别是肿瘤相关巨噬细胞的功能和特点的了解越来越深入,推动了具有特殊作用方式的新型药物给药系统的发展。利用巨噬细胞固有的吞噬作用来捕获 NPs,将药物传递到难以到达的部位如肿瘤低氧部位和中枢神经系统,是发展新型细胞介导的纳米载体高效方法。虽然针对 TAM 治疗肿瘤的确切机制尚未清楚,但是这些研究为纳米载体靶向 TAM 治疗肿瘤的临床应用提供了新的思路:(1)药物或者偶联药物直接杀伤 TAM 或者转变 TAM 的表型;(2)TAM 携带 NPs 到达肿瘤部位,采用烧蚀疗法杀伤肿瘤;(3)纳米载体被 TAM 吞噬后,分布在肿瘤组织中,而后缓慢释放抗肿瘤药物发挥治疗作用。然而,要达到最终消灭肿瘤的目的,还需要针对 TAM 的促肿瘤效应采取综合性治疗。

[参考文献]

- [1] Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophages heterogeneity in human malignant tumors[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105: 1-8.
- [2] Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 1065-1073.
- [3] Peddareddigari V G, Wang D, Dubois R N. The tumor microenvironment in colorectal carcinogenesis [J]. *Cancer Microenviron*, 2010, 3: 149-166.
- [4] Tang X, Mo C, Wang Y, Wei D, Xiao H. Anti-tumor strategies aiming to target tumor-associated macrophages[J]. *Immunology*, 2013, 138: 93-104.
- [5] Quatromoni J G, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2012, 4: 376-389.
- [6] Yan W, Chang Y, Liang X, Cardinal J S, Huang H, Thorne S H, et al. High mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases [J]. *Hepatology*, 2012, 55: 1863-1875.
- [7] Coffelt S B, Lewis C E, Naldini L, Brown J M, Ferrara N, De Palma M. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176: 1564-1576.
- [8] Wang R, Lu M, Zhang J, Chen S, Luo X, Qin Y, et al. Increased IL-10 mRNA expression in tumor-associated macrophage correlated with late stage of lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 62.
- [9] Coffelt S B, Hughes R, Lewis C E. Tumor-associated macrophages: effectors of angiogenesis and tumor progression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796: 11-18.
- [10] Roland C L, Dineen S P, Lynn K D, Sullivan L A, Dellinger M T, Sadegh L, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8: 1761-1771.
- [11] Li L, Sun J, He Z. Deep penetration of nanoparticulate drug delivery systems into tumors: challenges and solutions[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 2881-2891.
- [12] Hirota K, Hasegawa T, Nakajima T, Inagawa H, Kohchi C, Soma G, et al. Delivery of rifampicin-PLGA microspheres into alveolar macrophages is promising for treatment of tuberculosis[J]. *J Control Rel*, 2010, 142: 339-346.
- [13] Keliher E J, Yoo J, Nahrendorf M, Lewis J S, Marinelli B, Newton A, et al. ⁸⁹Zr-labeled dextran nanoparticles allow *in vivo* macrophage imaging [J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22: 2383-2389.
- [14] Holden C A, Yuan Q, Yeudall W A, Lebman D A, Yang H. Surface engineering of macrophages with nanoparticles to generate a cell-nanoparticle hybrid vehicle for hypoxia-targeted drug delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2010, 5: 25-36.
- [15] Batrakova E V, Gendelman H E, Kabanov A V. Cell-mediated drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8: 415-433.
- [16] Haney M J, Suresh P, Zhao Y, Kanmogne G D, Kadiu I, Sokolsky-Papkov M, et al. Blood-borne macrophage-neural cell interactions hitchhike on endosome networks for cell-based nanzyme brain

- delivery[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 7: 815-833.
- [17] Nowacek A S, Miller R L, McMillan J, Kanmogne G, Kanmogne M, Mosley R L, et al. NanoART synthesis, characterization, uptake, release and toxicology for human monocyte-macrophage drug delivery[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2009, 4: 903-917.
- [18] Walkey C D, Olsen J B, Guo H, Emili A, Chan W C. Nanoparticle size and surface chemistry determine serum protein adsorption and macrophage uptake[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 2139-2147.
- [19] Yang S H, Heo D, Park J, Na S, Suh J S, Haam S, et al. Role of surface charge in cytotoxicity of charged manganese ferrite nanoparticles towards macrophages [J]. *Nanotechnology*, 2012, 23: 505702.
- [20] He C, Hu Y, Yin L, Tang C, Yin C. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 3657-3666.
- [21] Nowacek A S, Balkundi S, McMillan J, Roy U, Martinez-Skinner A, Mosley R L, et al. Analyses of nanoformulated antiretroviral drug charge, size, shape and content for uptake, drug release and antiviral activities in human monocyte-derived macrophages[J]. *J Control Rel*, 2011, 150: 204-211.
- [22] Chithrani B D, Ghazani A A, Chan W C. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells[J]. *Nano Lett*, 2006, 6: 662-668.
- [23] Wan L, Zhang X, Pooyan S, Palombo M S, Leibowitz M J, Stein S, et al. Optimizing size and copy number for PEG-fMLF (*N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) nanocarrier uptake by macrophages[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19: 28-38.
- [24] Chao Y, Karmali P P, Simberg D. Role of carbohydrate receptors in the macrophage uptake of dextran-coated iron oxide nanoparticles[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 733: 115-123.
- [25] Movahedi K, Schoonoghe S, Laoui D, Houbracken I, Waelput W, Breckpot K, et al. Nanobody-based targeting of the macrophage mannose receptor for effective *in vivo* imaging of tumor-associated macrophages[J]. *Cancer Res*, 2012, 72: 4165-4177.
- [26] Madsen S J, Baek S K, Makkouk A R, Krasieva T, Hirschberg H. Macrophages as cell-based delivery systems for nanoshells in photothermal therapy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40: 507-515.
- [27] Choi M R, Stanton-Maxey K J, Stanley J K, Levin C S, Bardhan R, Akin D, et al. A cellular Trojan Horse for delivery of therapeutic nanoparticles into tumors [J]. *Nano Lett*, 2007, 7: 3759-3765.
- [28] Yang T D, Choi W, Yoon T H, Lee K J, Lee J S, Han S H, et al. Real-time phase-contrast imaging of photothermal treatment of head and neck squamous cell carcinoma: an *in vitro* study of macrophages as a vector for the delivery of gold nanoshells[J]. *J Biomed Opt*, 2012, 17: 128003.
- [29] Luo Y, Zhou H, Krueger J, Kaplan C, Lee S H, Dolman C, et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 2132-2141.
- [30] Allavena P, Germano G, Belgiovine C, D'Incalci M, Mantovani A. Trabectedin: a drug from the sea that strikes tumor-associated macrophages [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e24614.
- [31] Xiang R, Luo Y, Niethammer A G, Reisfeld R. Oral DNA vaccines target the tumor vasculature and microenvironment and suppress tumor growth and metastasis[J]. *Immunol Rev*, 2008, 222: 117-128.
- [32] Zhang X, Tian W, Cai X, Wang X, Dang W, Tang H, et al. Hydrazinocurcumin encapsulated nanoparticles "re-educate" tumor-associated macrophages and exhibit anti-tumor effects on breast cancer following STAT3 suppression[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e65896.
- [33] Herwig M C, Bergstrom C, Wells J R, Höller T, Grossniklaus H E. M2/M1 ratio of tumor associated macrophages and PPAR-gamma expression in uveal melanomas with class 1 and class 2 molecular profiles [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 52-58.
- [34] Huang Z, Zhang Z, Jiang Y, Zhang D, Chen J, Dong L, et al. Targeted delivery of oligonucleotides into tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy[J]. *J Control Rel*, 2012, 158: 286-292.
- [35] Shrivastava P, Singh S M, Singh N. Effect of thymosin alpha 1 on the antitumor activity of tumor-associated macrophage-derived dendritic cells [J]. *Biomed Sci*, 2004, 11: 623-630.
- [36] Rogers T L, Holen I. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 177.
- [37] Miselis N R, Wu Z J, Van Rooijen N V, Kane A B. Targeting tumor-associated macrophages in an orthotopic murine model of diffuse malignant mesothelioma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 788-799.
- [38] Chakraborty P, Chatterjee S, Ganguly A, Saha P, Adhikary A, Das T, et al. Reprogramming of TAM toward proimmunogenic type through regulation of MAP kinases using a redox-active copper chelate[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91: 609-619.