

调控纳米载体和肿瘤相关巨噬细胞用于肿瘤免疫治疗的研究进展

董 婧^{1,2}, 邹宏岩^{1,2}, 陈 静^{1,2}, 姜 颖^{1,2}, 孙夕林^{1,2}, 吴丽娜^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150028; 2. 哈尔滨医科大学分子影像研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150028)

摘 要:巨噬细胞是维持机体内环境稳定、抵御外来病原体的重要先天免疫群体,具有较高的可塑性。在肿瘤局部趋化因子的作用下,浸润到肿瘤组织中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),其通过调控基质重构、新生血管生成和抑制局部免疫等方式促进肿瘤生长和转移。研究发现,针对 TAMs 的治疗均显示出良好的抗肿瘤作用,包括清除 TAMs、诱导 TAMs 表型改变以及提高 TAMs 的吞噬能力等。纳米载体在提高药物溶解度、生物相容性和治疗效果方面均表现出了良好的潜力。将纳米技术与癌症免疫治疗结合是一种极具前景的肿瘤治疗方法。该文将对上述研究成果进行综述,为有效治疗肿瘤提供新视角。

关键词:巨噬细胞;肿瘤相关巨噬细胞;免疫治疗;纳米载体

中图分类号:R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2021)09-0689-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.09.A009

Research Progress on Application of Nanocarriers and Tumor-associated Macrophages in Tumor Immunotherapy

DONG Jing^{1,2}, ZOU Hong-yan^{1,2}, CHEN Jing^{1,2}, JIANG Ying^{1,2}, SUN Xi-lin^{1,2}, WU Li-na^{1,2}

(1. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150028, China; 2. NHC and CAMS Key Laboratory of Probe and Targeted Theranostics, Molecular Imaging Research Center, Harbin Medical University, Harbin 150028, China)

Abstract: Macrophages are important innate immune cells that maintain the stability of internal environment and resist foreign pathogens in human body. Tumor-associated macrophages(TAMs) are macrophages infiltrating in tumor tissue, which promote tumor growth and metastasis through matrix remodeling, neoangiogenesis, and suppressing local immunity. Cancer immunotherapies targeting TAMs have shown great progress, which inhibit macrophage recruitment, deplete TAMs, reprogram TAMs and enhance phagocytic ability of macrophages. Nanodrug delivery systems have shown great potential in improving drug solubility, biocompatibility and therapeutic efficacy. Combining nanotechnology with cancer immunotherapy is a promising approach for cancer treatment. These aspects are discussed in this review which provides a novel direction for cancer treatment.

Key words: macrophage; tumor-associated macrophages; immunotherapy; nanocarriers

巨噬细胞是循环白细胞的一个亚群,来源于骨髓的单核细胞,具有吞噬作用,可将异物、凋亡细胞、病原体等大颗粒内化,维持人体内稳态^[1]。根据功能,巨噬细胞可分为经典活化或促炎(M1)巨噬细胞和交替活化或抗炎(M2)巨噬细胞。两种巨噬细胞表型的极化都受到肿瘤微环境(tumor microenvironment,

TME)中癌细胞释放的因子的影响。肿瘤组织中的缺氧等微环境会促使巨噬细胞在肿瘤部位聚集,这种巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),约占肿瘤总体积的 50%,通常表现为 M2 型^[2-4]。在肿瘤进展早期,TME 中的 M1 型巨噬细胞被细胞因子(如 IFN- γ 和 TNF- α)诱导,产生 NO 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)杀伤肿瘤细胞,在肿瘤靶向治疗中发挥作用^[5]。M1 型巨噬细胞的标志物包括 TNF- α 、IL-8、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、主要组织相容性

收稿日期:2020-12-22;修回日期:2021-04-02

基金项目:国家自然科学基金(81771903,81627901);中央支持地方高校改革发展基金优秀青年人才项目(2020YQ04)

通信作者:吴丽娜, E-mail: LinaWuHMu@hotmail.com

复合物Ⅱ(MHC-Ⅱ)、CD80和CD86。在晚期肿瘤中,TME释放的因子(如IL-10、IL-4和IL-13)使M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化,TAMs主要表现为M2型^[6]。M2型巨噬细胞主要参与基质重塑和血管生成,改变肿瘤的代谢途径^[7-10]。M2型巨噬细胞的标志物包括CD68、CD206、Arg1和TGF- β ^[11]。鉴于巨噬细胞在肿瘤免疫中的重要作用,靶向调控巨噬细胞治疗肿瘤是一种前景较好的免疫治疗方法。

巨噬细胞作为人体内吞噬作用最强的细胞,能够捕获和吞噬粒径在0.1 nm~1 μ m的颗粒,而纳米颗粒由于其具有特殊的粒径大小(通常直径<200 nm),易于通过细胞屏障,从而被巨噬细胞内化。使用装载纳米药物的巨噬细胞作为活细胞介导的药物传递系统(live cell-mediated drug delivery systems,LCDDS),将包载疏水抗癌药物的纳米载体输送到肿瘤区域,能够有效改善抗肿瘤药物在肿瘤中的分布和渗透性^[12]。此外,根据TAMs主要表现为M2型巨噬细胞的特点,利用其表面过表达不同的表面受体,将靶向性配体偶联在纳米载体表面,使其与TAMs表面的受体结合,可以实现药物对TAMs的主动性靶向聚集,减少其在正常组织中的积聚。

1 TAMs 促进肿瘤的发生、发展

肿瘤部位TAMs的聚集能够增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。在卵巢癌细胞中,TAMs通过分泌表皮生长因子,促进肿瘤细胞与TAMs紧密结合,诱发卵巢癌的种植转移^[13]。研究表明,在浸润到乳腺肿瘤的免疫细胞中,TAMs的足突蛋白表达水平最高^[14]。足突蛋白可以与淋巴管内皮细胞产生的半乳糖凝集蛋白8通过糖基化方式进行结合,刺激局部基质重塑,从而促进淋巴管生长和淋巴浸润。

2 纳米载体靶向 TAMs 治疗肿瘤

2.1 纳米载体清除 TAMs

氯膦酸盐脂质体是一种常见的清除TAMs的方法。在小鼠黑色素瘤模型中,Alupej等^[15]研制的负载辛伐他汀脂质体(LCL-SIM)具有高效清除TAMs的能力,从而抑制TAMs介导的氧化应激和肿瘤中血管生成。Piaggio等^[16]开发了一种新型的含氯膦酸酯

脂质体(Clo-Lipo-DOTAP),用阳离子脂质DOTAP和聚乙二醇磷脂修饰氯膦酸酯脂质体,改善了氯膦酸酯的包封效果,在转移性黑色素瘤模型中,静脉注射修饰后的氯膦酸酯脂质体,其肿瘤大小和肺结节数量显著减少。此外,TAMs的产生和激活主要依赖巨噬细胞集落刺激因子-1(CSF-1)^[17]。Strachan等^[18]发现,在小鼠模型中,通过阻断CSF-1R减少TAMs的数量,并增强CD8⁺T细胞浸润可以延缓宫颈癌和乳腺癌的生长。因此,靶向CSF-1/CSF-1R在一定程度上能够清除TAMs。Qian等^[19]开发了负载CSF-1R siRNA的TAMs靶向纳米颗粒(M2NPs),颗粒表面有与M2巨噬细胞靶向肽(M2pep)连接的病毒肽(一种清除剂受体结合肽)。与对照组相比,负载siRNA M2NPs的传递系统显著清除了TAMs。

聚合物纳米载体具有性能可调、载药量高等优点。聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid),PLGA]是一种可生物降解的聚合物,常被用于药物的持续性释放^[20-21]。Zhan等^[22]以白芨多糖和双膦酸盐为材料,开发了一种双膦酸乙二醇甘露聚糖偶联物(ALN-BSP)。在体内和体外实验中,ALN-BSP偶联物可优先在巨噬细胞中积累并诱导其凋亡。在皮下荷瘤小鼠模型中,ALN-BSP治疗能有效消除TAMs,显著抑制血管生成,恢复局部免疫监测,抑制肿瘤进展,并且未产生任何不良反应。Liu等^[23]利用sPEG和GLC共聚物设计了氧化还原和pH双响应的miR-155纳米颗粒(sPEG/GLC/155)。由于其带正电荷和半乳糖两部分,sPEG/GLC/155能够较好被巨噬细胞吸附。负载miRNA的纳米颗粒减少了TAMs的数量,增加了活化的T淋巴细胞和NK细胞的数量。

除脂质体和聚合物外,小尺寸、大表面积和各种表面修饰的无机纳米颗粒在肿瘤免疫治疗中的作用也引起了人们的关注。Tian等^[24]设计了基于双膦酸钙的多功能纳米颗粒(CaBP-PEG),能够有效清除TAMs,抑制肿瘤生长。事实上,不加选择地消耗TAMs也可能会加剧肿瘤进展。有研究表明,在结直肠癌和乳腺癌患者中,淋巴结中CD169⁺巨噬细胞的密度与患者预后呈正相关,而在B16F10肿瘤模型中,去除肿瘤引流淋巴结中的CD169⁺巨噬细胞会促进肿瘤生长^[25]。针对这一问题,Wang等^[26]以PEG、PLGA和肽为外壳,研制了一种可以选择性消除M2型巨噬细胞的生物反应性复合物P3AB,以双膦酸

盐葡甘露聚糖偶联物(BSP)为核心。PLGA 会使基质金属蛋白酶(MMP)浓度升高,触发 BSP 释放,显著清除 TAMs。Penn 等^[27]根据卵巢癌 TAMs 表面高表达叶酸受体-2(FOLR-2)的特点,使用 G5-树枝状大分子和甲氨蝶呤合成具有特异性靶向的纳米颗粒(G5-MTX),G5-MTX 不仅可以选择性清除 TAMs,而且在抗血管生成方面也有一定效果。

2.2 纳米载体诱导 TAMs 表型改变

关于 TAMs 研究的另一侧重点是诱导 TAMs 表型改变,该方法不仅消除了 M2 型巨噬细胞的促肿瘤作用,还增强了 M1 型巨噬细胞的抗肿瘤免疫作用。右旋糖苷包被的氧化铁纳米粒子(Ferumoxylol)已经被批准用于治疗缺铁性疾病,对早期乳腺癌和肝、肺转移具有良好的抗肿瘤作用^[28]。Ferumoxylol 在巨噬细胞中积累,并通过芬顿反应诱导其向 M1 型巨噬细胞转化,增加 TNF- α 和 ROS 的生成。该治疗方法不仅能够抑制小鼠皮下乳腺癌的生长,还能够预防肝、肺转移和肿瘤复发。Chen 等^[29]制备了包埋氧化铁的介孔有机硅纳米球(IO-LPMONs),能够诱导 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化,进而诱导 T 细胞抗肿瘤免疫。由疏水性嵌段聚苯乙烯(PS)和亲水性糖基嵌段(PR)自组装的糖纳米颗粒(glyco-NPs)可以在 4℃ 时与 TAMs 结合,其大小在 34~36 nm 之间,在体内和体外均能降低 CD206 和 CD23 的表达,特异性地以糖依赖的方式与 M2 型巨噬细胞结合,将其成功诱导为 M1 型巨噬细胞^[30]。

由生物相容性聚合物制备的聚合物纳米颗粒可以实现 TAMs 表型改变。Zimel 等^[31]研究发现,N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物能够被原发和转移肿瘤部位的 CD11b⁺ TAMs 特异性吸附,并逆转 TAMs 极化。在另一项研究中,Ye 等^[32]制备了由淀粉和辛酸组成的聚合物,然后进一步用硫酸甜菜碱基团修饰,从而制备不带电或两性离子的纳米载体。由于纳米颗粒表面存在血清蛋白,与两性离子纳米载体相比,未带电的纳米载体能够显著诱导 M2 型巨噬细胞极化,使 IL-6 和 TNF- α 的分泌增加。Pang 等^[33]使用美国食品和药品监督管理局(FDA)批准的抗再吸收药物双膦酸盐和唑来膦酸盐(ZOL)对负载免疫刺激胞嘧啶—磷酸—鸟苷(CpG)的金属—有机骨架(MOF)纳米颗粒进行表面修饰,使其具有骨靶向功能。在体外,功能化的 MOF(BT-isMOF)纳米颗粒与磷

酸钙强结合;在体内,其能够特异性地靶向骨组织,并且在骨组织中积累。体外细胞和生化分析表明,BT-isMOF 纳米颗粒可有效抑制破骨细胞的形成,同时诱导 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化。最后,在乳腺癌骨转移的小鼠模型中,注射 BT-isMOF 纳米颗粒可显著抑制破骨细胞介导的骨破坏。该实验为 BT-isMOF 纳米颗粒在乳腺癌骨转移治疗中的应用提供了有力依据。

通过对纳米载体的表面进行特定修饰,能提高 TAMs 对纳米载体的吸附。Shi 等^[34]使用甘露糖修饰的 PLGA 向肿瘤输送 ICG、NH₄HCO₃ 和二氧化钛。通过甘露糖介导的内吞作用,PLGA 纳米颗粒在 TAMs 中积累。在 TAMs 内部,NH₄HCO₃ 产生 CO₂ 和 NH₃ 破坏脂质体和核内体的膜,释放 ICG 和二氧化钛到细胞质中生成 ROS,从而杀伤肿瘤细胞。Li 等^[35]采用 M2 型巨噬细胞靶向多肽(M2pep, YEQDP-WGVKWWY)修饰于 DSPE-PEG 末端(DSPE-PEG-M2pep),与聚乙烯亚胺(PEI)和硬脂酸(SA)连接物(PEI-SA)制备混合胶束(M2pep-MM),在高效包载疏水性药物的同时吸附核酸药物,是一种多功能靶向递药系统。将下调 CSF-1R 的 siRNA 和 PI3k- γ 通路抑制剂 NVP-BEZ235 包载于 M2pep-MM,成功制备了靶向 M2 型巨噬细胞的载药混合胶束(M2pep-MM/si-CSF-1R/BEZ)。这种纳米胶束能够将 M2 型巨噬细胞诱导成 M1 型巨噬细胞,提高 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞的浸润,为胰腺癌的免疫治疗提供了新思路,也为 siRNA 药物和小分子药物的 M2 型巨噬细胞靶向递送提供了依据。

2.3 纳米载体激活 TAMs 吞噬能力

癌细胞可以上调整合素相关蛋白 CD47,其与巨噬细胞表面高表达的信号调节蛋白(SIRP α)结合,释放抗吞噬的信号,逃避巨噬细胞的识别。阻断 CD47 与其配体的结合可以激活巨噬细胞吞噬癌细胞的功能^[36]。Chen 等^[37]使用抗 CD47 抗体(anti-CD47)、碳酸钙纳米粒载体和凝血酶纤维蛋白原溶液合成了一种可原位形成的免疫治疗凝胶,其不仅能促进伤口愈合,还能激活巨噬细胞诱导的免疫系统,抑制肿瘤细胞的复发和转移。ROS 响应型核壳纳米粒子包载 anti-CD47 和抗 PD1(anti-PD1),不仅可以激活巨噬细胞的吞噬能力,还可以促进 T 细胞浸润,从而有效抑制黑色素瘤的生长和转移^[38]。

CD24 是一种与 CD47 相似的信号蛋白,通过与 TAMs 表面的 Siglec-10 结合,激活 SHP-1/SHP-2 介导的抑制性信号通路从而逃避免疫监视^[39-40]。Bharali 等^[41]使用偶联抗 CD24 的聚(乳酸-乙二醇)-聚乙二醇(PLGA-PEG)包埋多西他赛,合成了抗 CD24 的多西他赛胶囊纳米粒子。在前列腺癌小鼠模型中,该纳米粒子阻断 CD24 信号,激活巨噬细胞的吞噬功能,显著提高了肿瘤治疗效果。

3 巨噬细胞作为药物载体治疗肿瘤

3.1 巨噬细胞来源的外泌体作为药物载体

巨噬细胞来源的外泌体显示出与巨噬细胞相似的表面膜特性。因此,M1 型巨噬细胞来源的外泌体(M1-exos)可用于递送各种抗癌药物治疗肿瘤。Kim 等^[42]用超声将 PTX 加载到 M1-exos,结果表明该纳米粒子对治疗耐药肿瘤有效。Haney 等^[43]分别研究了 M1-exo/PTX 和 M1-exo/DOX 对肿瘤治疗的作用,显示修饰 M1-exos 可进一步增强其抗肿瘤作用。用氨基乙基甲氧酰胺(AA,靶向肺癌细胞中 σ 受体)修饰 M1-exo/PTX,可用于治疗非小细胞肺癌的肺转移。Nie 等^[44]用 anti-CD47 和 anti-SIRP α 修饰 M1-exos,阻断了 CD47 和 SIRP α ,并将 M2 型巨噬细胞转化为 M1 型巨噬细胞,增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。

3.2 巨噬细胞膜包裹的纳米颗粒作为药物载体

巨噬细胞膜包裹纳米粒子可以有效增加纳米粒子在肿瘤中的靶向积累。Nakamura 等^[45]研究发现,纳米粒子利用肿瘤细胞的增强渗透和保留效应而实现的对实体肿瘤的药物传递,在效率上仍然有一定的局限。巨噬细胞膜和肿瘤细胞为同源性物质,因此,纳米粒子表面的巨噬细胞膜具有强大的药物传递潜力。Xuan 等^[46]开发了包被有巨噬细胞涂层的介孔二氧化硅纳米胶囊(MSNCs),巨噬细胞膜包裹的纳米粒子比未包裹的纳米粒子的血液循环时间更长。巨噬细胞膜包裹的 MSNCs 在注射后仍保留 32%,而未涂层的 MSNCs 在注射后 48h 已经从血液循环中被清除。由此可见,巨噬细胞膜包裹的纳米粒子的靶积聚量是非包裹纳米粒子的 4.6 倍,能够更高效地辅助化疗。

在巨噬细胞膜包裹的纳米粒子中加入刺激反应

的纳米材料可以进一步提高药物传递效率。Zhang 等^[47]研制了负载紫杉醇的智能响应纳米颗粒(cskc-PPiP/PTX@Ma),能够使药物在肿瘤内部酸性的环境下快速释放,比非 pH 敏感的纳米颗粒具有更好的肿瘤治疗效果。

4 展 望

近年来,随着人们对巨噬细胞功能和特点的深入了解,基于巨噬细胞的肿瘤免疫治疗成为了研究热点。无论是通过纳米载体调控 TAMs,还是以巨噬细胞作为药物递送载体,都取得了一系列成果。但是在这一研究进程中,仍有诸多问题亟待解决:①巨噬细胞在不同解剖位置具有的特殊功能,以及与其他免疫抑制因素(如肿瘤相关成纤维细胞)的关系尚不明确;②在肿瘤微环境中,TAMs 对肿瘤的作用具有空间、时间异质性,其表型功能的转化很可能影响着肿瘤的发生、发展,但是 TAMs 究竟在何种条件和时期、何种时相发挥作用目前还不清楚;③纳米载体清除 TAMs 的长期影响还有待进一步观察研究。尽管仍有一些困难有待解决,但临床前研究显示了较好的治疗结果,为 TAMs 靶向技术在临床中的应用提供了理论基础。

参考文献:

- [1] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 723-737.
- [2] Attri KS, Mehla K, Singh PK. Evaluation of macrophage polarization in pancreatic cancer microenvironment under hypoxia[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1742: 265-276.
- [3] 刘苗苗, 邱刚, 房保栓, 等. 肿瘤相关巨噬细胞和缺氧诱导因子-1 α 在宫颈鳞癌中表达及其临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(3): 264-266.
Liu MM, Qiu G, Fang BS, et al. Expression of tumor-associated macrophages and HIF-1 α in squamous carcinoma of the cervix and its clinical significance[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018, 27(3): 264-266.
- [4] Vidyarthi A, Agnihotri T, Khan N, et al. Predominance of M2 macrophages in gliomas leads to the suppression of local and systemic immunity[J]. Cancer Immunol Immunother,

- 2019,68(12):1995–2004.
- [5] Ovais M,Guo M,Chen C. Tailoring nanomaterials for targeting tumor-associated macrophages [J]. *Adv Mater*, 2019,31(19):e1808303.
- [6] Ye Y,Xu Y,Lai Y,et al. Long non-coding RNA cox-2 prevents immune evasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by altering M1/M2 macrophage polarization[J]. *J Cell Biochem*,2018,119(3):2951–2963.
- [7] Li M,Li P,Zhang M,et al. Brucine suppresses breast cancer metastasis via inhibiting epithelial mesenchymal transition and matrix metalloproteinases expressions[J].*Chin J Integr Med*,2018,24(1):40–46.
- [8] 孟凡荣,王秀艳,陈琛,等. 肿瘤相关巨噬细胞促进上皮性卵巢癌迁移和侵袭能力的机制研究 [J]. *中南药学*, 2020,18(10):1617–1621.
- Meng FR,Wang XY,Chen C,et al. Mechanism of tumor-associated macrophages promoting the migration and invasion of epithelial ovarian cancer[J]. *Central South Pharmacy*,2020,18(10):1617–1621.
- [9] Shang S, Ji X,Zhang L, et al. Macrophage ABHD5 suppresses NFkappaB-dependent matrix metalloproteinase expression and cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (21):5513–5526.
- [10] Zhang Y,Yu G,Chu H,et al. Macrophage-associated PGK1 phosphorylation promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis[J]. *Mol Cell*,2018,71(2):201–215.
- [11] Xia Y,Rao L,Yao H,et al. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2020,32(40):e2002054.
- [12] Andón FT,Digifico E, Maeda A, et al. Targeting tumor associated macrophages;the new challenge for nanomedicine [J]. *Semin Immunol*,2017,34:103–113.
- [13] Yin M,Li X,Tan S,et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*,2016,126 (11):4157–4173.
- [14] Bieniasz-Krzywiec P,Martín-Pérez R,Ehling M,et al. Podoplanin-expressing macrophages promote lymphangiogenesis and lymphoinvasion in breast cancer [J]. *Cell Metab*,2019,30(5):917–936.
- [15] Alupe MC,Licarete E,Patras L,et al. Liposomal simvastatin inhibits tumor growth via targeting tumor-associated macrophages-mediated oxidative stress[J]. *Cancer Lett*,2015, 356(2Pt B):946–952.
- [16] Piaggio F,Kondylis V,Pastorino F,et al. A novel liposomal clodronate depletes tumor-associated macrophages in primary and metastatic melanoma:anti-angiogenic and anti-tumor effects[J]. *J Control Release*,2016,223:165–177.
- [17] Cabrera RM,Mao SPH, Surve CR, et al. A novel neuregulin-jagged1 paracrine loop in breast cancer transendothelial migration[J]. *Breast Cancer Res*,2018,20(1):24.
- [18] Strachan DC,Ruffell B,Oei Y,et al. CSF1R inhibition delays cervical and mammary tumor growth in murine models by attenuating the turnover of tumor-associated macrophages and enhancing infiltration by CD8(+) T cells [J]. *Oncoimmunology*,2013,2(12):e26968.
- [19] Qian Y,Qiao S,Dai Y,et al. Molecular-targeted immunotherapeutic strategy for melanoma via dual-targeting nanoparticles delivering small interfering RNA to tumor-associated macrophages[J]. *ACS Nano*,2017,11(9):9536–9549.
- [20] Wang S,Shao J,Li Z,et al. Black phosphorus-based multimodal nanoagent:showing targeted combinatory therapeutics against cancer metastasis [J]. *Nano Lett*,2019,19 (8):5587–5594.
- [21] Liu L,Wang Y,Guo X,et al. A biomimetic polymer magnetic nanocarrier polarizing tumor-associated macrophages for potentiating immunotherapy [J]. *Small*,2020,16(38): e2003543.
- [22] Zhan X,Jia L,Niu Y,et al. Targeted depletion of tumour-associated macrophages by an alendronate-glucomannan conjugate for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2014,35(38):10046–10057.
- [23] Liu L,Yi H,He H,et al. Tumor associated macrophage-targeted microRNA delivery with dual-responsive polypeptide nanovectors for anti-cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2017,134:166–179.
- [24] Tian L,Yi X,Dong Z,et al. Calcium bisphosphonate nanoparticles with chelator-free radiolabeling to deplete tumor-associated macrophages for enhanced cancer radioisotope therapy[J]. *ACS Nano*,2018,12(11):11541–11551.
- [25] Ngambenjawong C,Gustafson HH,Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2017,114:206–221.
- [26] Wang Y,Guo G,Feng Y,et al. A tumour microenvironment-responsive polymeric complex for targeted depletion of tumour-associated macrophages (TAMs)[J]. *J Mater Chem B*,2017,5(35):7307–7318.
- [27] Penn CA,Yang K,Zong H,et al. Therapeutic impact of nanoparticle therapy targeting tumor-associated macrophages [J]. *Mol Cancer Ther*,2018,17(1):96–106.
- [28] 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.
- [29] Chen L, Ma X, Dang M, et al. Simultaneous T cell activation and macrophage polarization to promote potent tumor suppression by iron oxide-embedded large-pore mesoporous organosilica core-shell nanospheres[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(9):e1900039.
- [30] Su L, Zhang W, Wu X, et al. Glycocalyx-mimicking nanoparticles for stimulation and polarization of macrophages via specific interactions[J]. *Small*, 2015, 11(33):4191–4200.
- [31] Zimel MN, Horowitz CB, Rajasekhar VK, et al. HPMA-copolymer nanocarrier targets tumor-associated macrophages in primary and metastatic breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(12):2701–2710.
- [32] Ye L, Zhang Y, Yang B, et al. Zwitterionic-modified starch-based stealth micelles for prolonging circulation time and reducing macrophage response [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(7):4385–4398.
- [33] Pang Y, Fu Y, Li C, et al. Metal-organic framework nanoparticles for ameliorating breast cancer-associated osteolysis[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(2):829–840.
- [34] Shi C, Liu T, Guo Z, et al. Reprogramming tumor-associated macrophages by nanoparticle-based reactive oxygen species photogeneration[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(11):7330–7342.
- [35] Li M, Li MM, Yang YL, et al. Remodeling tumor immune microenvironment via targeted blockade of PI3K- γ and CSF-1/CSF-1R pathways in tumor associated macrophages for pancreatic cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 23–35.
- [36] Veillette A, Tang Z. Signaling regulatory protein (SIRP) α -CD47 blockade joins the ranks of immune checkpoint inhibition[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12):1012–1014.
- [37] Chen Q, Wang C, Zhang X, et al. In situ sprayed bioresponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment[J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(1):89–97.
- [38] Chen Q, Chen G, Chen J, et al. Bioresponsive protein complex of aPD1 and aCD47 antibodies for enhanced immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(8):4879–4889.
- [39] Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769):392–396.
- [40] Tarhriz V, Bandehpour M, Dastmalchi S, et al. Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2134–2142.
- [41] Bharali DJ, Sudha T, Cui H, et al. Anti-CD24 nano-targeted delivery of docetaxel for the treatment of prostate cancer[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(1):263–273.
- [42] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3):655–664.
- [43] Haney MJ, Zhao Y, Jin YS, et al. Macrophage-derived extracellular vesicles as drug delivery systems for triple negative breast cancer (TNBC) therapy [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(3):487–500.
- [44] Nie W, Wu G, Zhang J, et al. Responsive exosome nanobioconjugates for synergistic cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(5):2018–2022.
- [45] Nakamura Y, Mochida A, Choyke PL, et al. Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer?[J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(10):2225–2238.
- [46] Xuan M, Shao J, Dai L, et al. Macrophage cell membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for in vivo cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(11):1645–1652.
- [47] Zhang Y, Cai K, Li C, et al. Macrophage-membrane-coated nanoparticles for tumor-targeted chemotherapy [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(3):1908–1915.