

• 临床研究 •

M2 型肿瘤相关巨噬细胞在胰腺癌组织中的表达及其与预后的关系*

陈凯, 廖芮, 杨洪吉[△], 朱世凯, 杨冲, 董丹丹, 李科, 李有赞

610072 成都, 四川省人民医院, 电子科技大学 器官移植中心(陈凯、杨洪吉、朱世凯、杨冲), 病理科(董丹丹、李科); 646099 四川 泸州, 西南医科大学 临床医学院(廖芮、李有赞)

[摘要] 目的: 探讨 CD68⁺、CD163⁺ 标记的 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)在胰腺癌组织中的表达及对胰腺癌患者预后的影响。方法: 收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间在四川省人民医院行手术治疗并术后病理确诊的 208 例胰腺导管腺癌患者的临床资料, 应用免疫组织化学检测胰腺导管腺癌组织 CD68、CD163 蛋白表达情况, 分析其与肿瘤临床病理参数的相关性, 并对影响患者预后的多个临床病理因素进行单因素及多因素分析。结果: CD68 及 CD163 的蛋白表达主要定位于胞质, 两者染色均呈棕黄或棕褐色, CD68 和 CD163 的阳性表达率分别为 84.1% (175/208) 和 76.0% (158/208)。CD68 的阳性表达与肿瘤临床分期密切相关, CD163 的阳性表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小密切相关($P < 0.05$)。CD68⁺ 和 CD163⁺ 双表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小密切相关, 临床分期越晚、肿瘤越大其双阳性表达率也越高($P < 0.05$)。多因素分析显示, 肿瘤大小 > 2 cm、临床分期 III ~ IV 期及 CD68 阳性表达是影响胰腺导管腺癌患者预后生存的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: M2 型 TAMs 在胰腺导管腺癌组织中广泛浸润, M2 型 TAMs 可作为胰腺导管腺癌预后的潜在分子标志物。

[关键词] 胰腺癌; 肿瘤相关巨噬细胞; CD68; CD163; 预后

[中图分类号] R735.9 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.007

引文格式: Chen K, Liao R, Yang HJ, et al. Expression of M2 tumor-associated macrophages in pancreatic cancer tissue and its relationship to prognosis[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1035-1041. [陈凯, 廖芮, 杨洪吉, 等. M2 型肿瘤相关巨噬细胞在胰腺癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1035-1041.]

Expression of M2 Tumor-Associated Macrophages in Pancreatic Cancer Tissue and Its Relationship to Prognosis

Chen Kai, Liao Rui, Yang Hongji, Zhu Shikai, Yang Chong, Dong Dandan, Li Ke, Li Youzan
Organ Transplantation Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China (Chen Kai, Yang Hongji, Zhu Shikai, Yang Chong); Department of Pathology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China (Dong Dandan, Li Ke); School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646099, Sichuan, China (Liao Rui, Li Youzan)

Corresponding author: Yang Hongji, E-mail: hongji-yang65@126.com

This study was supported from Health Commission of Sichuan Province (No. 19PJ135).

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of M2 tumor-associated macrophages in pancreatic cancer and its relationship to prognosis. **Methods:** A total of 208 patients who underwent surgical resection and were pathologically diagnosed as pancreatic ductal adenocarcinoma in the department of hepatobiliary pancreaticosplenic surgery in Sichuan Provincial People's Hospital from January 2017 to December 2019 were enrolled. The expression of CD68 and CD163 proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma were detected by immunohistochemical staining, and its correlation to clinicopathological parameters were analyzed. Cox proportional hazard models were used

to univariately and multivariately analyze the prognostic factors of pancreatic cancer. **Results:** CD68 and CD163 proteins were mainly expressed in the cytoplasm, with positive expres-

[收稿日期] 2021-02-25 **[修回日期]** 2021-07-12

[基金项目] * 四川省卫健委科研课题(编号:19PJ135)

[通讯作者] [△] 杨洪吉, E-mail: hongji-yang65@126.com

sion rates of 84.1% (175/208) and 76.0% (158/208), respectively. The sliced samples of CD68 and CD163 were buffy and sepia, respectively. The positive expression of CD68 was closely related to clinical stage ($P < 0.05$), and that of CD163 was closely related to clinical stage and tumor size ($P < 0.05$). The concurrent expression of CD68 and CD163 was also positively related to clinical stage and tumor size ($P < 0.05$); the concurrent expression rate increased as clinical stage advanced as well as the tumor size increased. Multivariate analysis showed that tumor size > 2 cm, clinical stage III - IV and CD68 positive expression were independent risk factors for the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion:** M2 tumor-associated macrophages are widely infiltrated in pancreatic ductal adenocarcinoma. They can be used as a potential molecular marker for the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.

[Key words] Pancreatic cancer; Tumor-associated macrophages; CD68; CD163; Prognosis

胰腺癌临床表现隐匿、早期诊断困难、临床预后极差,且全球范围内发病人数和病死率呈不断上升的趋势^[1-2],其中位生存时间 6~9 个月,1 年生存率约 18%,5 年生存率仅约 5%^[3-4]。胰腺癌的病因及生物学行为复杂,探讨胰腺癌侵袭及转移过程的有关分子机制,对提高胰腺癌的治疗效果具有重要的理论及临床意义。巨噬细胞是机体固有免疫系统中重要的组成部分,通过直接杀伤或诱导机体免疫应答的方式清除肿瘤细胞,广泛参与体内固有免疫和适应性免疫^[5]。然而巨噬细胞在肿瘤微环境中也可发挥负向调控作用,可促进肿瘤细胞生长、抑制 T 淋巴细胞和 NK 细胞抗肿瘤活性,在肿瘤侵袭和转移中起重要作用,将其称之为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)^[6-7]。根据细胞自身及活化微环境的多样性, TAMs 又分为经典活化的巨噬细胞型 M1 型(抗肿瘤)和替代激活的 M2 型(促肿瘤)^[8]。然而 M2 型 TAMs 在胰腺癌侵袭转移中的作用机制尚不明确,本研究通过免疫组织化学的方法,分析胰腺癌组织中巨噬细胞的表达及其与临床病理特征之间的关系,探讨其对患者预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来自 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在四川省人民医院器官移植中心接受手术治疗的 208 例胰腺导管腺癌患者。纳入标准:1) 术后病理证实为胰腺导管腺癌;2) 在我院首治患者,且术前未进行过放疗、化疗及抗炎治疗等;3) 行胰十二指肠切除术或胰体尾切除术;4) 患者临床病理及术后随访资料完整。本研究全部患者的知情同意均已获得,且通过了四川省人民医院伦理委员会的审查,符合伦理学要求。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 通过病案管理系统采集患

者入院时的基线资料,包括性别、年龄、既往疾病史等,记录患者临床病理特征,包括手术方式、肿瘤部位、临床分期、肿瘤病理类型、分化程度、淋巴结转移、血管侵犯等。

1.2.2 免疫组化染色及结果判定 所有手术标本均常规石蜡包埋、切片,行免疫组织化学染色,首先采用鼠抗人 CD68 和 CD163 单克隆抗体单克隆抗体(北京中杉生物技术有限公司产品),采用 Envision 二步法试剂盒和二氨基联苯氨(DAB)显色试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司产品)按照说明书进行操作。结果判断:采用半定量法,在低倍视野下找到 10 个 CD68 和 CD163 阳性细胞聚集最多的热点区域,在高倍视野下对热点区域的 TAMs 细胞进行计数,并根据染色程度和着色细胞百分比进行结果判定。染色程度:不着色计 0 分、淡黄色计 1 分、棕黄色计 2 分、棕褐色计 3 分;着色阳性细胞占计数细胞百分比 $< 5\%$ 计 0 分、 $5\% \sim 25\%$ 计 1 分、 $> 25\% \sim 50\%$ 计 2 分、 $> 50\%$ 计 3 分;将两项得分相加作为总分,总分 0~1 分为阴性(-)、2~3 分为低表达(+),4~5 分为中表达(++),6 分为高表达(+++),统计时将低、中、高表达归入阳性表达组。

1.2.3 随访 术后采用电话随访、门诊复诊的方式对患者术后生存情况进行随访以获取患者的总生存期(overall survival, OS),随访截止日期为 2020 年 12 月 31 日,OS 是指从手术之日起至死亡或随访截止时所经历的时间。患者拒绝随访或因各种原因无法联系者视为失访。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学处理。对符合或近似符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差进行统计描述,组间比较采用两独立样本的 t 检验;计数资料采用率或构成比 [$n(\%)$] 进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验;双向有序变量之间的相关性检验采用两组或多组独立样本的秩和检验;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存期的单因

素比较采用 Log-rank 法,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后生存的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

本研究共纳入胰腺导管腺癌患者 208 例,其中男性 92 例(44.2%)、女性 116 例(55.8%);年龄 41~77 岁,平均年龄(58.8 ± 7.7)岁;肿瘤部位:胰头 129 例(62.0%)、胰体尾 79 例(38.0%);分化程度:高分化

50 例(24.0%)、中分化 87 例(41.8%)、低分化 71 例(34.1%);肿瘤平均大小(3.1 ± 0.6)cm, ≤ 2 cm 者 67 例(32.2%)、 > 2 cm 者 141 例(67.8%);临床分期:I~II 期 62 例(29.8%)、III~IV 期 146 例(70.2%);淋巴结转移 137 例(65.9%),血管侵犯 75 例(36.1%)。

2.2 胰腺癌组织中 CD68、CD163 的蛋白表达

CD68 及 CD163 的蛋白表达主要定位于胞质,两者染色均呈为棕黄或棕褐色,见图 1、2。CD68 和 CD163 的阳性表达率分别为 84.1% (175/208) 和 76.0% (158/208)。

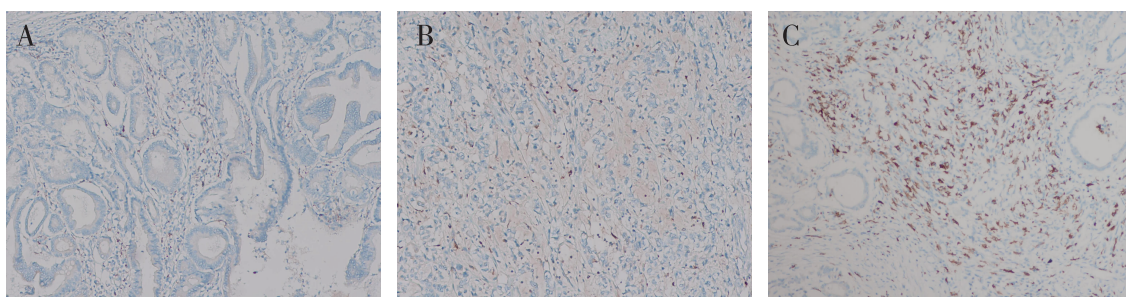


图 1 胰腺癌组织中 CD68 的表达(免疫组化染色, $\times 100$)

Figure 1. Expression of CD68 in Pancreatic Carcinoma (Immunohistochemistry, $\times 100$)

A. Low expression level; B. Middle expression level; C. High expression level.

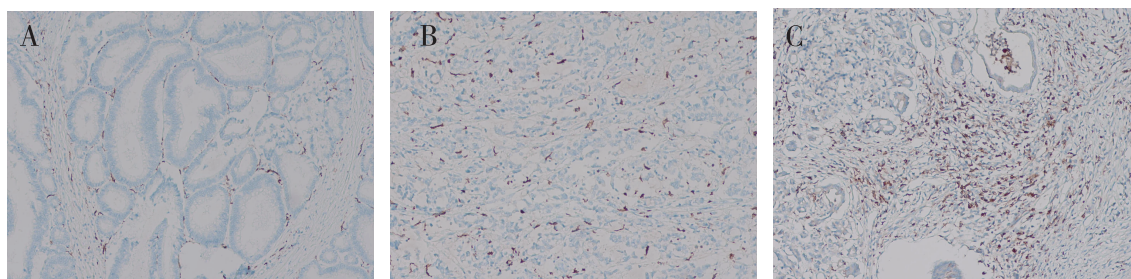


图 2 胰腺癌组织中 CD163 的表达(免疫组化染色, $\times 100$)

Figure 2. Expression of CD163 in Pancreatic Carcinoma (Immunohistochemistry, $\times 100$)

A. Low expression level; B. Middle expression level; C. High expression level.

2.3 CD68、CD163 的表达与临床病理特征的关系

CD68 的阳性表达与肿瘤临床分期密切相关,肿瘤临床分期越晚其阳性表达率也越高 ($P < 0.05$); CD163 的阳性表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小密切相关,临床分期越晚、肿瘤越大其阳性表达率也越高 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.4 CD68、CD163 双表达与临床病理特征的关系

将 208 例胰腺癌患者依据其 CD68、CD163 双表达情况分为 4 组:CD68⁻/CD163⁻ 组 24 例(11.5%)、CD68⁻/CD163⁺ 组 62 例(29.8%)、CD68⁺/CD163⁻ 组 47 例(22.6%)、CD68⁺/CD163⁺ 组 75 例(36.1%)。

结果显示,CD68⁺ 和 CD163⁺ 双表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小密切相关,临床分期越晚、肿瘤越大其双阳性表达率也越高 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.5 影响胰腺癌患者预后生存的单因素及多因素分析

单因素分析显示,肿瘤大小、临床分期及 CD68、CD163 阳性表达均与患者的预后生存相关 ($P < 0.05$)。进一步的多因素分析显示,肿瘤大小 > 2 cm、临床分期 III~IV 期及 CD68 阳性表达是影响胰腺导管腺癌患者预后生存的独立危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 1 CD68、CD163 的表达与临床病理特征的关系

Table 1. Relation of Clinicopathological Parameters to CD68 and CD163 Expressions

Clinicopathological parameter	CD68		χ^2	P	CD163		χ^2	P
	- (n)	+ (n)			- (n)	+ (n)		
Sex			0.372	0.542			0.133	0.716
Male	13	79			21	71		
Female	20	96			29	87		
Age			0.384	0.051			0.098	0.755
<60 years	12	96			25	83		
≥60 years	21	79			25	75		
Tumor size			0.927	0.336			9.539	0.022
≤2 cm	13	54			25	42		
>2 cm	20	121			25	116		
Tumor site			0.044	0.835			1.797	0.180
Head of pancreas	21	108			27	102		
Tail of pancreas	12	67			23	56		
Degree of differentiation			3.051	0.218			0.158	0.924
Highly differentiated	4	46			13	37		
Moderately differentiated	16	71			20	67		
Poorly differentiated	13	58			17	54		
Clinical stage			6.539	0.011			12.827	<0.001
I - II	16	46			25	37		
III - IV	17	129			25	121		
Lymph node metastasis			2.235	0.135			1.937	0.164
No	15	56			13	58		
Yes	18	119			37	100		
Vascular invasion			0.690	0.406			0.121	0.728
No	19	114			33	100		
Yes	14	61			17	58		

- : Negative expression; + : Positive expression.

表 2 CD68、CD163 双表达与临床病理特征的关系

Table 2. Relation of Clinicopathological Parameters to the Co-expression of CD68 and CD163

Clinicopathological parameter	CD68 ⁻		CD68 ⁺		$\chi^2 / H/Z$	P
	CD163 ⁻ (n)	CD163 ⁺ (n)	CD163 ⁻ (n)	CD163 ⁺ (n)		
Sex					0.116 ^a	0.990
Male	10	27	21	34		
Female	14	35	26	41		
Age					-0.776 ^b	0.438
<60 years	10	33	24	41		
≥60 years	14	29	23	34		
Tumor size					-2.050 ^b	0.040
≤2 cm	14	24	12	16		
>2 cm	10	38	35	59		

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Clinicopathological parameter	CD68 ⁻		CD68 ⁺		$\chi^2 / H/Z$	P
	CD163 ⁻ (n)	CD163 ⁺ (n)	CD163 ⁻ (n)	CD163 ⁺ (n)		
Tumor site					0.833 ^a	0.842
Head of pancreas	13	38	30	48		
Tail of pancreas	11	24	17	27		
Degree of differentiation					0.512 ^c	0.774
Highly differentiated	8	14	11	17		
Moderately differentiated	9	27	20	31		
Poorly differentiated	7	21	16	27		
Clinical stage					-3.454 ^b	0.001
I - II	11	21	12	18		
III - IV	13	41	35	57		
Lymph node metastasis					-0.132 ^b	0.895
No	9	20	17	25		
Yes	15	42	30	50		
Vascular invasion					-0.304 ^b	0.761
No	14	41	29	49		
Yes	10	21	18	26		

^aChi-squared test; ^bMann-Whitney U test; ^cKruskal-Wallis H test.

表 3 胰腺癌患者预后生存的单因素及多因素分析

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of the Survival of Patients with Pancreatic Cancer

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR (95% CI)	χ^2	P	HR (95% CI)	χ^2	P
Sex						
Male	1	1.738	0.187			
Female	0.363 (0.081 - 1.636)					
Age						
<60 years	1					
≥60 years	0.665 (0.377 - 1.173)	1.985	0.159			
Tumor size						
≤2 cm	1	6.196	0.013	1	5.047	0.025
>2 cm	1.103 (1.073 - 1.134)			1.156 (1.081 - 1.237)		
Tumor site						
Head of pancreas	1	0.424	0.515			
Tail of pancreas	0.721 (0.269 - 1.931)					
Degree of differentiation						
Highly differentiated	1					
Moderately differentiated	1.103 (0.963 - 1.263)	2.014	0.156			
Poorly differentiated	1.471 (0.521 - 4.153)	0.530	0.467			
Clinical stage						
I - II	1	48.451	<0.001	1	17.909	<0.001
III - IV	3.057 (1.153 - 8.105)			2.528 (1.218 - 5.247)		

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR (95% CI)	χ^2	P	HR (95% CI)	χ^2	P
Lymph node metastasis						
No	1	3.600	0.058	1	2.959	0.085
Yes	1.028 (0.996 - 1.060)			1.004 (0.992 - 1.016)		
Vascular invasion						
No	1	2.058	0.151			
Yes	1.468 (0.869 - 2.481)					
CD68						
Negative	1			1		
Positive	3.347 (1.518 - 7.378)	10.507	0.001	2.754 (1.249 - 6.072)	6.309	0.012
CD163						
Negative	1			1		
Positive	2.121 (1.030 - 4.368)	4.164	0.041	2.091 (0.926 - 4.722)	3.148	0.076

3 讨论

胰腺导管腺癌与其它实体肿瘤一样,肿瘤间质中包含了大量浸润性免疫细胞,这其中 TAMs 占大多数,然而巨噬细胞具有很大的异质性,在肿瘤微环境中可作为免疫系统负向调控因素,绝大部分的 TAMs 被激活为 M2 型 TAMs,抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性,产生大量抗炎因子,促进肿瘤细胞的增殖发展。肿瘤组织内或者癌周浸润的高密度 M2 型 TAMs 往往伴随着不良的预后。TAMs 作为重要的免疫细胞,在胰腺肿瘤的发生、侵袭、转移过程中同样发挥着重要作用。Wei 等^[9]报道,97 例非功能性胰腺神经内分泌肿瘤 TAMs 浸润与术后复发关系密切,CD68 评分高是其复发的重要预后因素。Song 等^[10]报道,151 例非功能性胰腺神经内分泌肿瘤 TAMs 的高表达与淋巴结转移、高 Ki-67 指数等相关。但目前针对 M2 型 TAMs 与胰腺导管腺癌的关系尚不十分明了。

本研究采用免疫组织化学法检测由 CD68、CD163 标记的 M2 型 TAMs 在胰腺导管腺癌组织中的浸润表达情况,发现 CD68 和 CD163 的阳性表达率分别为 84.1% 和 76.0%。王梦一等^[11]的研究显示,CD68、CD163 在胰腺癌标本呈现较高的阳性表达率,且主要聚集在肿瘤侵袭的边缘、淋巴管、血管和神经周围,其阳性表达率与肿瘤大小、临床分期、血管侵犯、淋巴结转移密切相关。CD68、CD163 是预测肿瘤复发转移重要指标,可有效的评估多种肿

瘤的复发风险^[12-13]。本研究结果也显示,CD68、CD163 的阳性表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小相关。提示由 CD68、CD163 标记的 M2 型 TAMs 在胰腺癌侵袭、进展、转移中起重要作用,并与胰腺癌的恶性生物学行为有关,影响胰腺癌患者的预后。

丁军利等^[14]、叶良涛等^[15]对 M2 型 TAMs 在胰腺肿瘤患者癌组织中的表达及其与临床病理相关因素进行研究,发现 CD68、CD163 都具有较高的阳性表达率,且与肿瘤大小、淋巴结转移、血管侵犯和临床分期等相关。本研究中对影响胰腺癌患者预后生存进行单因素及多因素分析显示,肿瘤大小 >2 cm、临床分期 III ~ IV 期及 CD68 阳性表达是影响胰腺导管腺癌患者预后生存的独立危险因素,危险比越大,预后死亡的风险越高。这就可以解释为何病理分级相同的患者,其预后之间可能存在巨大差异^[16],说明胰腺导管腺癌预后与多种危险因素的综合影响密切相关^[17-18],除了单纯的评估肿瘤本身临床病理因素外,还需要重点考虑肿瘤微环境对预后的影响^[19-20]。

综上所述,M2 型 TAMs 在胰腺导管腺癌组织中广泛浸润,CD68 和 CD163 的阳性表达与肿瘤临床分期、肿瘤大小密切相关,肿瘤大小 >2 cm、临床分期 III ~ IV 期及 CD68 阳性表达是预测胰腺导管腺癌患者预后的独立危险因素。M2 型 TAMs 可作为胰腺导管腺癌预后的潜在分子标志物。后续研究中,可以进一步深入研究其相关调节机制可能为胰腺癌的治疗提供新的思路。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Wu W, He X, Yang L, *et al.* Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000 – 2014 [J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10 : 789-797.
- [2] Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, *et al.* trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1) : 688.
- [3] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors [J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1) : 10-27.
- [4] 徐晓慧, 曾新颖, 王黎君, 等. 1990 年与 2017 年中国胰腺癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9) : 1084-1088.
- [5] Zhang F, Parayath NN, Ene CI, *et al.* Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1) : 3974.
- [6] Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy [J]. *Immunity*, 2014, 41(1) : 49-61.
- [7] Doak GR, Schwertfeger KL, Wood DK. Distant relations: Macrophage functions in the metastatic niche [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(6) : 445-459.
- [8] Te Boekhorst V, Friedl P. Plasticity of cancer cell invasion-mechanisms and implications for therapy [J]. *Adv Cancer Res*, 2016, 132 : 209-264.
- [9] Wei IH, Harmon CM, Arcerito M, *et al.* Tumor-associated macrophages are a useful biomarker to predict recurrence after surgical resection of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(6) : 1088-1094.
- [10] Song KB, Kim SC, Kim JH, *et al.* Prognostic factors in 151 patients with surgically resected non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(7-8) : 563-567.
- [11] 王梦一, 廖泉, 赵玉沛. 胰腺癌中的肿瘤相关巨噬细胞[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(5) : 321-323.
- [12] Troiano G, Caponio VCA, Adipietro I, *et al.* Prognostic significance of CD68 + and CD163 + tumor associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Oncol*, 2019, 93 : 66-75.
- [13] Chen XJ, Han LF, Wu XG, *et al.* Clinical significance of CD163 + and CD68 + tumor-associated macrophages in high-risk HPV-related cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18) : 3868-3875.
- [14] 丁军利, 夏钰弘, 刘超英, 等. M2 型肿瘤相关巨噬细胞在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(1) : 59-61.
- [15] 叶良涛, 周泉波, 叶会霖, 等. 肿瘤相关巨噬细胞和 KIT 评估胰腺神经内分泌肿瘤肝转移及预后的价值[J]. *中华胰腺病杂志*, 2016, 16(5) : 314-319.
- [16] Zhu Y, Herndon JM, Sojka DK, *et al.* Tissue-resident macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma originate from embryonic hematopoiesis and promote tumor progression [J]. *Immunity*, 2017, 47(2) : 323-338.
- [17] Chen SJ, Lian GD, Li JJ, *et al.* Tumor-driven like macrophages induced by conditioned media from pancreatic ductal adenocarcinoma promote tumor metastasis via secreting IL-8 [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11) : 5679-5690.
- [18] Zhang A, Qian Y, Ye Z, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote M2 polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2) : 463-470.
- [19] Lankadasari MB, Mukhopadhyay P, Mohammed S, *et al.* TAMing pancreatic cancer: Combat with a double edged sword [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1) : 48.
- [20] Chen Q, Wang J, Zhang Q, *et al.* Tumour cell-derived debris and IgG synergistically promote metastasis of pancreatic cancer by inducing inflammation via tumour-associated macrophages [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9) : 786-795.