

巨噬细胞在胰腺癌中的作用及其作为治疗靶点的潜力

龚 锐^{1*}, 钟金康²

¹南昌医学院临床医学院, 江西 南昌

²新疆医科大学第五临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年9月14日; 录用日期: 2025年10月8日; 发布日期: 2025年10月14日

摘 要

胰腺癌是一种高度恶性、预后极差的消化系统肿瘤, 其复杂的免疫微环境在疾病进展中发挥关键作用。巨噬细胞作为肿瘤微环境的重要组成部分, 既可通过促炎反应抑制肿瘤, 也可在特定条件下由M1极化为M2型, 促进肿瘤生长、血管生成及免疫逃逸。近年来的研究发现, 胰腺癌组织中巨噬细胞浸润程度与患者生存率显著相关, 提示其在疾病进展与耐药形成中的潜在价值。本文结合近年来的基础与临床研究, 探讨巨噬细胞在胰腺癌发生发展过程中的双重作用及其可能的分子机制, 并分析针对巨噬细胞的治疗策略, 包括抑制M2极化、阻断巨噬细胞募集及增强其抗肿瘤活性等。深入理解巨噬细胞与胰腺癌之间的相互作用, 有望为精准免疫治疗提供新思路。

关键词

胰腺癌, 巨噬细胞, 肿瘤微环境, 抗肿瘤活性

The Role of Macrophages in Pancreatic Cancer and Their Potential as Therapeutic Targets

Rui Gong^{1*}, Jinkang Zhong²

¹Clinical College, Nanchang Medical College, Nanchang Jiangxi

²Fifth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: September 14, 2025; accepted: October 8, 2025; published: October 14, 2025

*通讯作者。

文章引用: 龚锐, 钟金康. 巨噬细胞在胰腺癌中的作用及其作为治疗靶点的潜力[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1349-1356. DOI: 10.12677/acm.2025.15102892

Abstract

Pancreatic cancer is a highly malignant digestive system tumor with an extremely poor prognosis, and its complex immune microenvironment plays a critical role in disease progression. As a key component of the tumor microenvironment, macrophages can inhibit tumors through pro-inflammatory responses but may also polarize from the M1 to the M2 phenotype under specific conditions, thereby promoting tumor growth, angiogenesis, and immune escape. Recent studies have shown that the extent of macrophage infiltration in pancreatic cancer tissue is significantly correlated with patient survival, suggesting its potential role in disease progression and drug resistance development. This article integrates recent basic and clinical research to explore the dual role of macrophages in the initiation and progression of pancreatic cancer and their possible molecular mechanisms. It also analyzes macrophage-targeted therapeutic strategies, including inhibiting M2 polarization, blocking macrophage recruitment, and enhancing their anti-tumor activity. A deeper understanding of the interaction between macrophages and pancreatic cancer may provide new insights for precision immunotherapy.

Keywords

Pancreas Cancer, Macrophage, Tumor Microenvironment, Antitumor Activity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

巨噬细胞是固有免疫系统中功能最为多样的效应细胞之一, 来源于单核细胞的分化, 广泛分布于各种组织中, 它们在维持稳态、促进组织修复以及清除病原体等方面发挥关键作用, 并在调控炎症反应过程中处于核心地位[1]。它们的显著特征在于表型和功能的可塑性, 能够根据微环境信号呈现出不同的活化状态。经典活化的 M1 型巨噬细胞通常通过分泌 IL-12、TNF- α 和一氧化氮等分子, 发挥抗原呈递和促炎作用; 而替代性活化的 M2 型巨噬细胞则分泌 IL-10、TGF- β 和 VEGF, 主要与组织修复、血管生成及免疫抑制相关[2]。这种功能的双重性, 使得巨噬细胞在肿瘤等慢性疾病过程中既可能充当“防御者”, 也可能成为“帮凶”。

胰腺癌, 尤其是胰腺导管腺癌(PDAC), 是消化系统中最具侵袭性的恶性肿瘤之一。由于早期缺乏特异性临床表现, 大多数患者确诊时已属进展期或伴远处转移, 根治性手术机会有限, 五年生存率不足一成[3]。其临床特点是早期转移、对化疗及放疗普遍耐受以及总体生存率极低。

在生理病理层面, PDAC 的显著特征是大量致密的基质和丰富的间质成分, 形成所谓“去免疫化”或“冷肿瘤”的状态, 这两者共同决定了其对免疫治疗的耐受性。所谓冷肿瘤, 是指肿瘤组织缺乏足够的效应性 CD8⁺ T 细胞浸润, 即便存在 T 细胞, 其功能也多处于耗竭或抑制状态。这一现象与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、髓系抑制性细胞(MDSCs)及调节性 T 细胞(Treg)在肿瘤内的富集密切相关, 从而形成免疫抑制优势的生态[4]。去免疫化状态则是更为极端的表现, 即肿瘤组织不仅缺乏效应细胞, 还在抗原呈递、免疫原性激活等关键环节受到系统性阻断。PDAC 致密的基质和胰腺星状细胞的活化限制了免疫细胞的浸润, 而肿瘤细胞及 TAMs 分泌的 IL-10、TGF- β 等因子进一步抑制树突状细胞成熟与抗原呈递, 造

成所谓“免疫荒漠”[5]。由于同时存在冷肿瘤与去免疫化的双重屏障,单一的免疫检查点抑制剂在PDAC中疗效有限,提示未来可能需要通过靶向TAMs、重塑基质或提升肿瘤免疫原性等策略,才能有效改善胰腺癌的免疫治疗反应[6]。此外,PDAC中存在多种免疫逃逸机制,例如MHC-I类分子表达下调、免疫抑制性细胞因子的分泌增加等,均进一步增加了其治疗难度。

此外,该肿瘤还具有典型的纤维化基质结构,主要由肿瘤相关成纤维细胞、胰腺星状细胞及细胞外基质成分构成。大量沉积胶原、纤维连接蛋白、透明质酸等成分,使细胞外基质逐渐致密和硬化。这种结构既限制药物的渗透,又通过与免疫细胞的相互作用强化免疫抑制状态,显著降低化疗及免疫治疗的效果[7][8]。此外,低血管密度和大量免疫抑制性细胞的浸润进一步塑造了其免疫排斥性微环境[9]。本文主要通过阐述巨噬细胞在胰腺癌发生发展中的分子作用机制以及巨噬细胞与胰腺癌的互作关系,为现代临床中的精准治疗提供前沿思路。

2. TAMs 在胰腺癌进展中的促癌功能

在PDAC的免疫微环境中,巨噬细胞是数量最为丰富的免疫细胞群体之一,往往表现出偏向M2型的功能表型,即TAMs,其在免疫逃逸、血管生成和转移中的作用既往有研究证明/过去已验证。

2.1. 免疫逃逸和抑制

在免疫逃逸中,M2型巨噬细胞作为TAMs的主要亚型,通过分泌IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子,削弱CD8⁺T细胞的杀伤功能,并诱导调节性T细胞(Treg)扩增,从而营造免疫抑制性微环境[10]。同时,M2型TAMs高表达PD-L1,直接抑制效应T细胞的功能,这也是PDAC普遍呈现“冷肿瘤”状态的重要原因之一[11]。

TAMs也是胰腺癌免疫抑制的重要参与者。M2型TAMs通过PD-L1表达或分泌抑制性细胞因子,削弱效应T细胞的功能的这一特点部分解释了胰腺癌对免疫检查点抑制剂普遍不敏感的原因[12]。

2.2. 血管生成和转移浸润

在血管生成和转移浸润中M2型巨噬细胞能够分泌VEGF、PDGF、bFGF等血管生成因子,促进新生血管形成,为肿瘤提供营养和氧气[13]。此外,M2型巨噬细胞释放的基质金属蛋白酶(MMP-9)能降解细胞外基质,进一步改善肿瘤血管化的通路,使癌细胞更容易突破局部屏障。M2型TAMs在转移过程中同样发挥关键作用。一方面,它们通过MMPs、cathepsins等分子重塑基质,降低细胞外基质的刚性;另一方面,它们分泌CCL18、EGF等因子,增强癌细胞的上皮-间质转化(EMT)潜能,促进癌细胞获得迁移和侵袭能力[14]。临床研究表明,M2型TAMs浸润程度与PDAC的转移潜能、化疗耐药和预后不良密切相关[15]。因此,巨噬细胞不仅是天然免疫的重要执行者,也是癌症发生发展过程中的重要参与者和潜在治疗靶点。研究表明,TAMs不仅能诱导调节性T细胞扩增,还能通过VEGF和MMPs促进血管生成与基质重塑,为肿瘤细胞的浸润和转移提供条件[16]。

M2型主要释放IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子,倾向于促进血管生成和组织修复,在胰腺癌组织中,巨噬细胞更容易被诱导为M2型[17]。这些TAMs通过多种机制为肿瘤提供支持,例如分泌血管生成因子促进新生血管形成,释放基质金属蛋白酶帮助癌细胞突破组织屏障,从而推动转移[18]。

2.3. 化疗耐药

巨噬细胞与胰腺癌的化疗耐药密切相关。有研究发现,TAMs能通过激活PI3K/AKT和STAT3等信号通路增强癌细胞的存活能力,降低化疗药物(如吉西他滨)的疗效[17]。因此,针对巨噬细胞的调控逐渐成为胰腺癌新兴的治疗思路。目前的策略主要包括:抑制巨噬细胞募集(如阻断CSF1/CSF1R信号通路)、

消除已有 TAMs, 或将其重新极化为抗肿瘤表型。

巨噬细胞具有高度的可塑性, 能够根据微环境信号呈现不同的活化状态。经典上, 巨噬细胞被划分为 M1 型(促炎、抗肿瘤)与 M2 型(抗炎、促组织修复), 但近年来研究表明其表型谱系复杂, 存在多种中间状态与亚群, 反映了其对局部环境的动态适应性[19]。

3. 巨噬细胞的不同亚型对胰腺癌的作用机制

3.1. M1 型巨噬细胞

已有研究表明, pdac 早期炎症环境中, M1 型巨噬细胞可在 IFN- γ 、LPS 刺激下被激活, 分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子。一方面, 这些因子增强 CD8⁺T 细胞的效应功能, 短期内可能具有一定抗肿瘤作用; 另一方面, 它们也能诱导腺泡细胞发生腺泡-导管化生(ADM), 通过 ROS 和 NF- κ B 信号的激活促进癌前病变的发生。这提示 M1 巨噬细胞在 PDAC 的不同阶段可能具有双重作用。此外, 氧化应激的积累还可能导致 DNA 损伤和基因不稳定性, 从而在 PDAC 的早期阶段反而推动肿瘤的发生与发展。因此, M1 型巨噬细胞在胰腺癌中具有阶段依赖性的“双刃剑”作用[20]。

3.2. M2 型巨噬细胞(TAMs 的主要亚型)

M2 型巨噬细胞是 PDAC 微环境中最主要的(TAMs)亚型在 PDAC 的进展过程中, 肿瘤微环境中的 IL-4、IL-10、CSF-1 等信号驱动巨噬细胞极化为 M2 型, 巨噬细胞分泌 IL-10、TGF- β 抑制效应性 CD8⁺T 细胞, 并诱导调节性 T 细胞(Treg)扩增; 同时, 通过激活 TGF- β /Smad 通路促进胰腺星状细胞活化, 增加基质沉积和纤维化。此外, M2 型还分泌 VEGF、MMP-9 等因子, 促进血管生成和基质重塑, 从而推动胰腺癌的浸润和远处转移[21]。M2 型巨噬细胞释放 VEGF 和 PDGF 等血管生成因子, 促进新生血管形成, 为肿瘤细胞提供营养和转移通道。临床研究证实, M2 型巨噬细胞的浸润程度与 PDAC 的侵袭性、转移潜能及化疗耐药显著相关, 是胰腺癌预后不良的重要标志[22]。

3.3. 组织驻留型巨噬细胞

除了单核细胞来源的巨噬细胞外, 胚胎发育期来源的组织驻留型巨噬细胞在 PDAC 发生过程中也发挥重要作用。这类细胞在胰腺组织中能够长期维持, 并在肿瘤形成过程中出现增殖, 表现出明显的促纤维化特征, 参与 ECM 重塑与肿瘤基质硬化[18]。它们与 M2 型 TAMs 协同作用, 共同塑造 PDAC 的高度纤维化微环境。

3.4. TAMs 对胰腺癌其他亚型的作用机制

除最常见的 PDAC 外, 胰腺癌还包括其他重要亚型。胰腺神经内分泌肿瘤(PanNETs)起源于胰岛内分泌细胞, 通常生长缓慢, 部分可分泌激素引发临床综合征。研究发现其微环境中 M2 型巨噬细胞较为丰富, 通过分泌 IL-10、TGF- β 及 VEGF 抑制 CD8⁺T 细胞功能, 并促进血管生成和肿瘤迁移。部分研究提示, M2 型细胞通过 CXCL12/CXCR4 信号轴增强 PanNETs 的血管生成和浸润能力; 而数量较少的 M1 型细胞则可借助 TNF- α 和 IL-12 分泌激活局部免疫应答[23] [24]。

胰腺鳞状细胞癌(PSCC)是一种少见但侵袭性强的亚型, 常与 PDAC 混合或由导管上皮转分化而来。其中 M2 型巨噬细胞仍占主导, 通过分泌 MMP-9、VEGF 和 TGF- β 促进基质重塑、血管生成及侵袭转移。尽管 M1 型可诱发局部炎症反应, 但其抗肿瘤效应多被 M2 型的免疫抑制功能所掩盖[25]。

胰腺混合型腺鳞癌(ASCP)是一种罕见混合亚型, 同时具备腺癌和鳞癌特征。其微环境中巨噬细胞极化状态复杂: M2 型通过 TGF- β /Smad 通路促进纤维化, 并通过 VEGF 和 PDGF 促血管生成; 而 M1 型存在于浸润区域, 可分泌 IL-12 和 TNF- α 激活 T 细胞, 但其抗肿瘤作用通常被 M2 型的免疫抑制机制抵消[26]。

总体而言, 尽管不同胰腺癌亚型在起源和生物学行为上存在差异, 但其微环境中的 M2 型巨噬细胞普遍扮演促肿瘤角色, 包括免疫抑制、血管生成及基质重塑; 而 M1 型在发挥抗肿瘤作用的同时, 也可能在慢性炎症背景下促进恶性进展。深入理解各亚型中巨噬细胞的作用机制, 对开发靶向免疫调控策略、提高胰腺癌治疗效果具有重要意义。

4. 微环境调控巨噬细胞极化

4.1. 细胞因子调控巨噬细胞极化

在胰腺癌复杂的肿瘤微环境中, 肿瘤细胞及肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)分泌的多种细胞因子在巨噬细胞极化过程中发挥关键作用。研究表明, IL-10、TGF- β 、CSF-1 以及 IL-4/IL-13 等免疫抑制因子能够通过 STAT3、STAT6 和 IRF4 信号通路诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, 使其表现出 CD206、Arg1、IL-10 等高表达特征, 从而削弱效应 T 细胞功能并促进血管生成与基质重塑[10]。其中, CSF-1/CSF1R 轴被认为是 TAMs 维持的核心通路, 阻断该信号可显著降低 M2 型 TAMs 的比例并增强胰腺癌患者的免疫治疗的效果延长患者生存期[27]。

4.2. 代谢重编程与巨噬细胞极化

胰腺癌的代谢微环境同样塑造了巨噬细胞的表型特征。胰腺癌组织常处于低氧、高乳酸及腺苷积累的状态, 这些代谢产物通过调控 HIF-1 α 、GPR81 及 A2A/A2B 受体信号通路, 引导巨噬细胞代谢重编程。乳酸不仅可稳定 HIF-1 α , 从而促进 IL-10 表达, 还能增强 M2 型相关基因的转录活性[28]。与此同时, 腺苷通过激活 cAMP-PKA 通路促进免疫抑制表型的维持, 进一步削弱抗肿瘤免疫[29]。此外, 脂质代谢和胆固醇代谢的异常在 PDAC 中同样影响巨噬细胞的功能, 使其更依赖氧化磷酸化(OXPHOS)和脂肪酸氧化(FAO)的免疫抑制状态[30]。

4.3. 细胞交互与机制驱动极化

细胞间相互作用和基质因素也是驱动 TAMs 极化的重要环节。CAFs 可通过分泌 CCL2 招募单核细胞, 并利用外泌体 microRNA (如 miR-21、miR-155)及 Notch 信号进一步强化其 M2 型特征[31]。此外, 癌细胞与巨噬细胞间的 CD40-CD40L 相互作用及 PD-L1 富集的囊泡释放, 也在不同程度上塑造了免疫抑制性微环境。值得注意的是, 胰腺癌典型的致密基质环境(胶原沉积、透明质酸过度积累、基质硬度增加)不仅形成了物理屏障, 还通过整合素-FAK-YAP/TAZ 机械信号转导促进 TAMs 向 M2 型极化[32]。这类 ECM 重塑在 PDAC 中尤为显著, 被认为是导致免疫逃逸及耐药的重要因素。

4.4. 治疗潜力

TAMs 在 PDAC 的免疫抑制性微环境中占据核心地位, 因此近年来逐渐成为重要的治疗靶点。针对 TAMs 的策略大体可以归纳为三类: 减少 M2 型 TAMs 数量、功能和代谢的重编程以及靶向其代谢或信号通路。

在数量调控方面, 阻断 CSF1/CSF1R 或 CCL2/CCR2 信号能够有效抑制 TAMs 的募集、分化与存活, 从而减少免疫抑制性巨噬细胞在肿瘤中的积累。临床前研究显示, CSF1R 抑制剂不仅降低了 M2 型的比例, 还增加了肿瘤局部 CD8⁺ T 细胞的浸润, 提示其有望与免疫检查点抑制剂联用以增强抗肿瘤免疫效应[10]。此外, CCR2 拮抗剂也可通过减少单核细胞向肿瘤的迁移来减缓胰腺癌的免疫抑制[31]。

在重编程方面, 应用 PI3K γ 抑制剂、TLR 或 STING 激动剂可驱动 TAMs 由 M2 型向 M1 型转化, 恢复促炎与抗原呈递能力, 增强抗肿瘤免疫反应。近年来出现的 CAR-巨噬细胞(CAR-M)细胞治疗则为 TAMs

的利用开辟了新思路, 其不仅能够直接杀伤肿瘤细胞, 还能通过重塑肿瘤微环境促进 T 细胞活化[30]。基于纳米载体的药物递送策略也被用于精准调节 TAMs 表型, 例如维生素 E-鞘磷脂纳米乳剂可有效诱导 M2 型 TAMs 向 M1 型转化[31]。

代谢与信号通路方面, TAMs 在胰腺癌中普遍依赖腺苷、乳酸等代谢信号维持免疫抑制表型。例如, 阻断腺苷-A2A/A2B 受体可以缓解 TAMs 的免疫抑制效应; 干预乳酸积累与 HIF-1 α 稳定则有助于抑制 M2 型极化[29][30]。STING 激动剂被证实能够诱导趋化因子表达, 促进效应性免疫细胞的募集并改善生存结局[33]。这些代谢与信号通路干预策略为突破 PDAC 的免疫逃逸提供了新的思路。

综上所述, 胰腺癌肿瘤微环境通过细胞因子信号、代谢重编程及基质-细胞互作等多重机制调控巨噬细胞的极化状态, 最终形成以 M2 型为主的免疫抑制的状态。这一过程不仅加速了肿瘤进展和转移, 还成为限制免疫治疗疗效的重要屏障, 因此针对 TAMs 及其调控网络的干预已成为胰腺癌治疗研究的重要方向。在 TAMs 的相关治疗方面, 挖掘巨噬细胞的治疗潜力不仅可能增强免疫检查点抑制剂等免疫治疗的疗效, 还为改善胰腺癌的“免疫冷”特征、提高综合治疗反应率提供了新的切入点。

5. 小结

总体而言, 巨噬细胞作为胰腺癌微环境中最为重要的免疫细胞之一, 其可塑性决定了其在疾病进展中具有双重作用: M1 型可在一定程度上抑制肿瘤, 而 M2 型则通过免疫抑制、血管生成及促进转移等机制加速肿瘤恶化。针对巨噬细胞的干预策略, 如阻断其募集、抑制 M2 极化及重塑其抗肿瘤活性, 已成为近年来研究的热点, 并在动物模型和早期临床试验中展现出一定潜力。未来的研究应进一步聚焦于巨噬细胞不同亚群间的异质性及其动态变化规律, 揭示其在胰腺癌发生、进展及耐药中的角色分工。同时, 如何通过重塑肿瘤免疫微环境, 将巨噬细胞由“促癌者”转化为“抗癌者”, 仍是现在研究面临的重要挑战。多靶点联合治疗、个体化免疫干预以及新型治疗手段(如免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒及代谢靶向药物)的协同应用, 有望为胰腺癌患者带来新的治疗突破。

参考文献

- [1] Watanabe, S., Alexander, M., Misharin, A.V. and Budinger, G.R.S. (2019) The Role of Macrophages in the Resolution of Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2619-2628. <https://doi.org/10.1172/jci124615>
- [2] Hao, N., Lü, M., Fan, Y., Cao, Y., Zhang, Z. and Yang, S. (2012) Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors. *Clinical and Developmental Immunology*, **2012**, Article ID: 948098. <https://doi.org/10.1155/2012/948098>
- [3] Smithy, J.W. and O'Reilly, E.M. (2021) Pancreas Cancer: Therapeutic Trials in Metastatic Disease. *Journal of Surgical Oncology*, **123**, 1475-1488. <https://doi.org/10.1002/jso.26359>
- [4] Morrison, A.H., Byrne, K.T. and Vonderheide, R.H. (2018) Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer*, **4**, 418-428. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.04.001>
- [5] Bear, A.S., Vonderheide, R.H. and O'Hara, M.H. (2020) Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, **38**, 788-802. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.004>
- [6] Tempero, M.A., Malafa, M.P., Al-Hawary, M., Behrman, S.W., Benson, A.B., Cardin, D.B., et al. (2021) Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 439-457. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0017>
- [7] Carvalho, T.M.A., Di Molfetta, D., Greco, M.R., Koltai, T., Alfaiouk, K.O., Reshkin, S.J., et al. (2021) Tumor Microenvironment Features and Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Insights into Targeting Physicochemical Barriers and Metabolism as Therapeutic Approaches. *Cancers*, **13**, Article 6135. <https://doi.org/10.3390/cancers13236135>
- [8] Sherman, M.H. and Beatty, G.L. (2023) Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer Pathogenesis and Therapeutic Resistance. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **18**, 123-148. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031621-024600>
- [9] Wang, K. and He, H. (2020) Pancreatic Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironments in*

- Organs*, Springer, 243-257. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3_15
- [10] Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L. and Allavena, P. (2017) Tumour-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 399-416. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>
 - [11] Zhu, Y., Knolhoff, B.L., Meyer, M.A., Nywening, T.M., West, B.L., Luo, J., *et al.* (2014) CSF1/CSF1R Blockade Reprograms Tumor-Infiltrating Macrophages and Improves Response to T-Cell Checkpoint Immunotherapy in Pancreatic Cancer Models. *Cancer Research*, **74**, 5057-5069. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-3723>
 - [12] Pu, Y. and Ji, Q. (2022) Tumor-Associated Macrophages Regulate PD-1/PD-L1 Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 874589. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.874589>
 - [13] Kurahara, H., Takao, S., Maemura, K., *et al.* (2011) M2-Polarized Tumor-Associated Macrophage Infiltration of Regional Lymph Nodes Is Associated with Nodal Lymphangiogenesis and Metastasis in Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **40**, 884-891.
 - [14] Qian, B. and Pollard, J.W. (2010) Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. *Cell*, **141**, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
 - [15] Zhang, Q., He, Y., Luo, N., Patel, S.J., Han, Y., Gao, R., *et al.* (2019) Landscape and Dynamics of Single Immune Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, **179**, 829-845.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.003>
 - [16] Li, M., He, L., Zhu, J., Zhang, P. and Liang, S. (2022) Targeting Tumor-Associated Macrophages for Cancer Treatment. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00823-5>
 - [17] Wood, L.D., Canto, M.I., Jaffee, E.M. and Simeone, D.M. (2022) Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, **163**, 386-402.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.056>
 - [18] Yang, S., Liu, Q. and Liao, Q. (2021) Tumor-associated Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Origin, Polarization, Function, and Reprogramming. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 607209. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607209>
 - [19] Guan, F., Wang, R., Yi, Z., Luo, P., Liu, W., Xie, Y., *et al.* (2025) Tissue Macrophages: Origin, Heterogeneity, Biological Functions, Diseases and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02124-y>
 - [20] Cruz, A.F., *et al.* (2020) Macrophages in the Pancreas: Villains by Circumstances, Not Necessarily by Actions. *Immunity, Inflammation and Disease*, **8**, 807-824.
 - [21] Zhu, Y., Herndon, J.M., Sojka, D.K., Kim, K., Knolhoff, B.L., Zuo, C., *et al.* (2017) Tissue-Resident Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Originate from Embryonic Hematopoiesis and Promote Tumor Progression. *Immunity*, **47**, 323-338.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.014>
 - [22] Zhu, S., Yi, M., Wu, Y., Dong, B. and Wu, K. (2021) Roles of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Progression: Implications on Therapeutic Strategies. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00252-z>
 - [23] Yang, C., *et al.* (2021) Macrophages in Pancreatic Cancer: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 607209.
 - [24] Storz, P. (2023) Roles of Differently Polarized Macrophages in the Initiation and Progression of Pancreatic Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, [page]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1237711>
 - [25] Liou, G.Y., *et al.* (2017) Macrophage-Secreted Cytokines Drive Pancreatic Acinar-to-Ductal Metaplasia Through NF- κ B and STAT3. *Molecular Cancer Research*, **15**, 480-488.
 - [26] Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P. and Sica, A. (2002) Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes. *Trends in Immunology*, **23**, 549-555. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5)
 - [27] Pathria, P., Louis, T.L. and Varner, J.A. (2019) Targeting Tumor-Associated Macrophages in Cancer. *Trends in Immunology*, **40**, 310-327. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.02.003>
 - [28] Kumar, V., Donthireddy, L., Marvel, D., Condamine, T., Wang, F., Lavilla-Alonso, S., *et al.* (2017) Cancer-Associated Fibroblasts Neutralize the Anti-Tumor Effect of CSF1 Receptor Blockade by Inducing PMN-MDSC Infiltration of Tumors. *Cancer Cell*, **32**, 654-668.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.005>
 - [29] Raghavan, S., Winter, P.S., Navia, A.W., Williams, H.L., DenAdel, A., Lowder, K.E., *et al.* (2021) Microenvironment Drives Cell State, Plasticity, and Drug Response in Pancreatic Cancer. *Cell*, **184**, 6119-6137.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.017>
 - [30] Zhang, Y., Zoltan, M., Riquelme, E., *et al.* (2022) Pancreatic Cancer-Intrinsic Immunomodulatory Programs Promote Tumor Progression, Immune Escape and Immunotherapy Resistance. *Cancer Discovery*, **12**, 1022-1041.
 - [31] Ho, W.J., Jaffee, E.M. and Zheng, L. (2020) The Tumour Microenvironment in Pancreatic Cancer—Clinical Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 527-540. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0363-5>

- [32] Salmon, H., Franciszkiewicz, K., Damotte, D., Dieu-Nosjean, M., Validire, P., Trautmann, A., *et al.* (2012) Matrix Architecture Defines the Preferential Localization and Migration of T Cells into the Stroma of Human Lung Tumors. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 899-910. <https://doi.org/10.1172/jci45817>
- [33] Zhang, Y., He, J., Li, W., Chen, Y., Zhou, Y., Deng, J., *et al.* (2024) Targeting Tumor-Associated Macrophages Reprograms the Immune Microenvironment and Enhances Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 196.