

基于 CCL2/CCR2 信号轴的肿瘤免疫治疗药物的研究进展

崔珍珍, 赵一凡, 孙 玉, 孟佳怡, 康 迪*, 胡立宏**

(南京中医药大学药学院, 江苏省中药功效物质重点实验室, 南京 210023)

摘 要 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 及其受体 CCR2 与肿瘤的发生、发展密切相关。CCL2/CCR2 信号轴通过多种机制促进肿瘤进展, 一方面 CCL2 与肿瘤细胞表面的 CCR2 结合促进肿瘤的生长/存活和转移; 更为重要的是 CCL2 可以招募多种免疫抑制细胞在肿瘤微环境中聚集, 抑制免疫细胞的功能和活性, 促进肿瘤进展。本文综述了 CCL2/CCR2 信号轴以及其在肿瘤及肿瘤微环境中的作用, 并重点介绍了靶向 CCL2/CCR2 信号轴药物的临床研究进展, 以期深入并全面了解 CCL2/CCR2 信号轴在肿瘤进展中的作用机制, 开发更有效的肿瘤免疫治疗药物。

关键词 CCL2; CCR2; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤微环境; 免疫抑制细胞

中图分类号 R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2024)01-0036-09

doi: [10.11665/j.issn.1000-5048.2023112904](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.2023112904)

引用本文 崔珍珍, 赵一凡, 孙玉, 等. 基于 CCL2/CCR2 信号轴的肿瘤免疫治疗药物的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(1): 36–44.

Cite this article as: CUI Zhenzhen, ZHAO Yifan, SUN Yu, *et al.* Research progress of drugs for cancer immunotherapy based on CCL2/CCR2 signaling axis[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(1): 36–44.

Research progress of drugs for cancer immunotherapy based on CCL2/CCR2 signaling axis

CUI Zhenzhen, ZHAO Yifan, SUN Yu, Meng Jiayi, KANG Di*, HU Lihong**

Jiangsu Provincial Key Laboratory for Functional Substances of Chinese Medicine, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) and its receptor CCR2 are closely related to tumorigenesis and tumor progression. The CCL2/CCR2 signaling axis promotes tumor progression through multiple mechanisms: CCL2 binds to CCR2 on the surface of tumor cells, and thus promotes tumor growth/survival and metastasis; more importantly, CCL2 recruits a variety of immunosuppressive cells to aggregate in the tumor microenvironment, and inhibits the function and activity of immune cells, promoting tumor progression. The article reviews the CCL2/CCR2 signaling axis and its role in tumors and tumor microenvironment, with particular focus on the advances in clinical research on drugs targeting CCL2/CCR2 signaling axis, in order to gain an in-depth and overall understanding of the mechanism of action of CCL2/CCR2 axis in tumor progression and develop more effective anti-tumor immunotherapeutic agents.

Key words CCL2; CCR2; cancer immunotherapy; tumor microenvironment; immunosuppressive cells

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82104270) and the Graduate Research and Innovation Projects of Jiangsu Province (KYCX22_2035)

收稿日期 2023-11-29 **通信作者** *Tel: 13814514670 E-mail: kangdi@njucm.edu.cn

**Tel: 025-85811196 E-mail: lhhu@njucm.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No.82104270); 江苏省研究生实践创新计划项目 (KYCX22_2035)

1 趋化因子配体 2/趋化因子受体 2 信号轴概述

趋化因子是一类能够趋化某种类型细胞定向移动的小分子, 通过结合并激活细胞表面的趋化因子受体^[1], 触发一系列信号转导, 导致细胞朝着趋化因子所在的浓度梯度方向移动。这种趋化诱导的定向迁移对于许多生物学过程至关重要。各种类型趋化因子配体与受体相互作用构成了复杂的调控网络并参与肿瘤的发生发展^[2]。

趋化因子根据 N 端半胱氨酸残基数目和位置不同可以分为 4 类: CXC 趋化因子、CC 趋化因子、C 趋化因子和 CX3C 趋化因子^[3]。趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2), 也被称为单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 是趋化因子 CC 亚族的明星成员, 最初于 1989 年从人神经胶质瘤细胞和人血液单核白细胞的培养上清液中分离和纯化得到^[4]。完整的人类 CCL2 是由 76 个氨基酸残基组成, 其编码基因定位于人类 17 号染色体^[5], 包含 3 个外显子与 2 个内含子。多种细胞均可产生 CCL2, 包括肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、平滑肌细胞和骨髓细胞等^[6]。

趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 是 CCL2 主要结合的受体类型。CCR2 在许多物种中序列高度同源, 包括小鼠、大鼠和恒河猴等 CCR2 与人源 CCR2 保守性可达 78%~95%。CCR2 主要在单核细胞/巨噬细胞中表达, 也表达于各种其他细胞类型中, 包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK cells)、嗜碱性细胞、干细胞、小胶质细胞、肌肉细胞、树突状细胞和内皮细胞、肿瘤细胞等。CCL2 与受体 CCR2 结合后, 可以激活 PI3K/Akt (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B) 通路、RAC GTPase 通路、PKC (protein kinase c) 依赖通路和 JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) 等信号转导途径, 发挥不同的生物学作用^[7-9]。

2 CCL2/CCR2 信号轴在肿瘤发生发展中的作用

2.1 CCL2/CCR2 信号轴直接影响肿瘤的发生发展

研究发现, CCL2/CCR2 信号轴参与了多种肿瘤的发生发展。在乳腺癌、卵巢癌、食管癌、胃癌、肺癌、结肠癌和前列腺癌等恶性肿瘤中观察到 CCL2 的过表达, 且与肿瘤的预后呈负相关^[10-11]。多

项研究表明, CCL2/CCR2 信号轴能够促进原发肿瘤部位的肿瘤细胞生长存活和增殖, 当恶性细胞脱离其原始位置转移时, CCL2/CCR2 信号轴可以刺激肿瘤细胞侵入周围组织, 促进定植并通过与肿瘤微环境相互作用而继续生长^[12]。

2.1.1 促进肿瘤生长/存活 自分泌或旁分泌的 CCL2 可以直接作用于肿瘤细胞通过调控不同信号转导途径影响肿瘤细胞的生长/存活。在前列腺癌细胞中, CCL2 可以通过激活 PI3K/Akt 信号转导来保护前列腺癌 PC-3 细胞免于自噬死亡, 并在无血清条件下延长肿瘤细胞的存活^[13]。CCL2 通过激活 PI3K/Akt 信号转导来抑制胃癌细胞的自噬并增加整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 表达, 减弱药物诱导的细胞毒性, 加快胃癌对化疗产生耐药性^[14]。在肺癌的体外实验研究中发现, CCL2 过表达激活 PI3K/Akt 信号转导, 进而抑制细胞凋亡, 降低肺癌细胞 A549 对化疗药物多西他赛的敏感性^[15]。此外, 前列腺癌细胞中 CCL2/CCR2 信号的激活可以下调裂解 Caspase3 (cleaved-caspase3) 与裂解聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (cleaved poly ADP-ribose polymerase, cleaved-PARP), 进而抑制细胞凋亡, 使前列腺癌对卡巴他赛产生耐药性^[16]。在乳腺癌研究中, CCL2/CCR2 信号轴能够通过介导 SMAD 家族成员 3 (mothers against decapentaplegic homolog 3, Smad3) 磷酸化和激活 MAPK 通路协同促进乳腺癌细胞的存活和运动^[17]。另外, 研究发现外源性 CCL2 通过 MAPK 信号通路促进卵巢癌细胞增殖^[18]。

2.1.2 促进肿瘤的转移/侵袭 肿瘤转移是一个涉及多步骤的综合过程, 指肿瘤细胞通过循环系统从原发部位扩散到远端定植的过程, 包括上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、内渗进入循环系统、外渗出循环系统进行远端定植^[19]。CCL2/CCR2 信号轴有助于肿瘤细胞发生 EMT、肿瘤细胞外渗以及肿瘤定植, 在肿瘤转移中起关键作用^[20]。

在转移的初始阶段, 原位肿瘤细胞通过 EMT 过程获得侵袭性表型, 可以破坏细胞外基质以促进转移。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是金属依赖性内肽酶的多基因家族, 在 EMT 中起重要作用。研究发现鼻咽癌患者的 CCL2/CCR2 显著上调, 通过激活 MMP2/9 通路来促进鼻咽癌细胞的转移^[21]。诸多研究发现 CCL2 能够通过介导 CCR2、c-Raf (raf-1 proto-oncogene, serine/threonine

kinase)、MAPK 和 AP-1(activator protein 1)信号转导来促进 MMP-9 表达,进而促进细胞迁移和细胞侵袭^[22]。在乳腺癌中,CCL2 通过 ERK/GSK-3 β /Snail 信号转导诱发 EMT 过程从而促进 MCF-7 人乳腺癌细胞的迁移^[23]。在肝癌细胞中,CCL2/CCR2 信号轴通过激活 Hedgehog 信号通路诱导肝细胞癌侵袭和 EMT,并增加 Smoothened(smo)和神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1(gli family zinc finger 1, Gli-1)的表达^[24]。此外,研究发现 CCL2/CCR2 能够控制内皮细胞的通透性,促进肿瘤细胞转移。在前列腺癌中,CCL2 通过增强骨髓中破骨细胞的活性促进肿瘤生长,促进骨转移^[25]。在结肠癌中,CCR2 能够控制内皮通透性,并通过 JAK2/STAT5 和 MAPK 通路控制肿瘤细胞外渗,促进结肠癌细胞转移(图 1)^[9]。

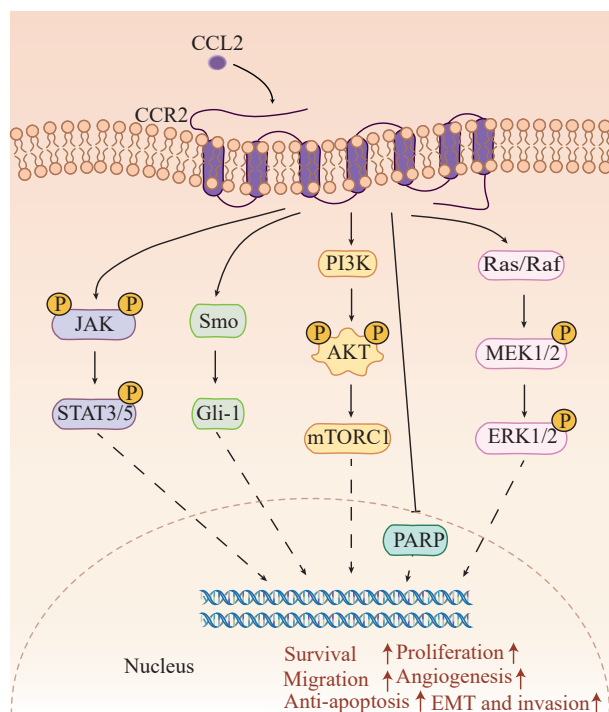


Figure 1 CCL2/CCR2 signaling axis in tumor progression. Once CCL2 binds to CCR2 receptor on the surface of tumor cells, a series of downstream transduction pathways are activated, such as JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK and Hedgehog, promoting the growth, proliferation, survival, migration/invasion, angiogenesis of tumor cells

CCL2: C-C motif chemokine ligand 2; CCR2: C-C motif chemokine receptor 2; JAK: Janus kinase; STAT3/5: Signal transducer and activator of transcription 3/5; Smo: Smoothened; Gli-1: Gli family zinc finger 1; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; AKT: Protein kinase B(PKB); mTORC1: Mechanistic target of rapamycin complex 1; PARP: poly ADP-ribose polymerase; RAS/RAF: Rat sarcoma/Rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK1/2: Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase1/2; ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinase1/2

肿瘤血管生成是肿瘤转移、侵袭的关键环节,研究发现 CCL2/CCR2 通过募集肿瘤相关巨噬细胞以及刺激血管生成因子的表达介导血管生成调节,促进肿瘤转移。研究发现 CCL2 可以直接介导血管生成促进乳腺癌进展,用 CCL2 中和抗体治疗携带人乳腺癌细胞的免疫缺陷小鼠,发现小鼠存活率显著增加,并抑制肺转移肿瘤的生长^[26]。另有研究发现终止抗 CCL2 抗体的使用能够导致单核细胞流入转移部位,并通过促进白细胞介素-6(interleukin-2, IL-6)和血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)促进血管生成,加速乳腺癌的转移^[27]。此外,在胶质母细胞瘤中,抑制 CCL2 能够有效抑制多形性胶质母细胞瘤中肿瘤相关巨噬细胞的募集,减少血管生成并抑制肿瘤生长^[28]。在肝细胞性肝癌中,CCR2 缺陷小鼠的肝星状细胞的积累和运输显著减少,MMP2 表达下降,减少肝肿瘤形成过程中的新生血管生成^[29]。

当肿瘤细胞进入淋巴系统或血液时,它们会成为循环肿瘤细胞,并沿趋化梯度扩散至转移部位定植。在乳腺癌中,基质细胞或肿瘤细胞分泌的 CCL2 可以募集炎性单核细胞来刺激肿瘤转移前微环境的形成,并为癌症细胞定植创造合适的环境。乳腺肿瘤细胞衍生的 CCL2 与单核细胞来源的表达 CCR2 的细胞(包括巨噬细胞和破骨细胞)结合,进而促进在肺和骨骼中的定植^[30]。此外,研究人员发现多梳抑制复合物 1(polycomb repressive complex 1, PRC1)促进 CCL2 并募集 M2 型肿瘤相关巨噬细胞和调节性 T 细胞,从而促进肿瘤细胞转移与免疫抑制以及新生血管生成,驱动前列腺癌在骨骼和内脏器官的定植^[31]。

2.2 CCL2/CCR2 信号轴在肿瘤微环境中的作用

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、免疫细胞、多种基质细胞(成纤维细胞、内皮细胞等)、细胞外基质及活性介质(细胞因子、生长因子等)组成的复杂环境网络^[32]。肿瘤细胞通过释放细胞外信号,与环境其他各类型细胞相互作用,诱导产生免疫抑制性微环境促进肿瘤的发生发展。肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞,包括调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等,可以负向调控免疫应答,抑制免疫系统对肿瘤细胞的攻击。相反,增强免疫的

细胞群体, 包括细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、NK 细胞和抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC), 通过产生细胞毒性物质、促进细胞凋亡或呈递肿瘤抗原, 发挥免疫监测和清除肿瘤细胞的作用。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的主要基质细胞, 通过产生外泌体和生长因子参与细胞外基质重塑, 进而促进肿瘤浸润和侵袭, 同时调节免疫反应(图 2)。CCL2/CCR2 信号轴在肿瘤微环境中发挥关键作用, 不仅可以促进肿瘤细胞的生长、增殖、迁移和侵袭, 同时诱导免疫抑制细胞在肿瘤微环境中的聚集, 影响免疫细胞的功能和活性, 塑造免疫抑制微环境, 进而影响肿瘤的发生发展。

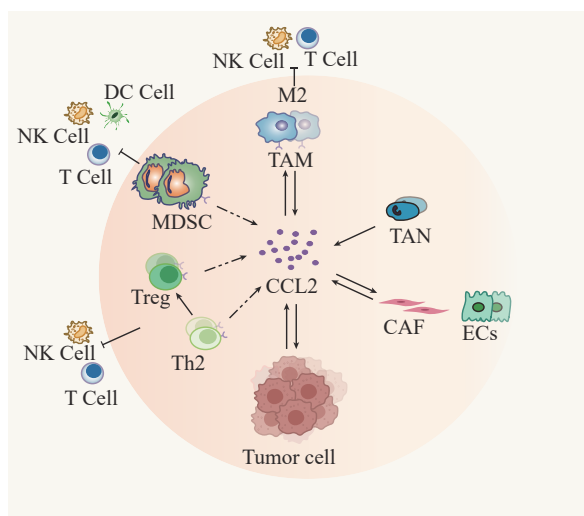


Figure 2 Role of the CCL2/CCR2 signaling axis in the tumor microenvironment

NK cell: Natural killer cell; T cell: T-lymphocyte; DC cell: Dendritic cell; MDSC: Myeloid-derived suppressor cell; Treg: Regulatory T cells; TAM: Tumor-associated macrophages; TAN: Tumor-associated neutrophil; CAF: Cancer-associated fibroblasts; ECs: Endothelial cells; Th2: Helper T lymphocyte 2

2.2.1 对巨噬细胞的影响 TAM 是募集在肿瘤微环境中的一类免疫抑制细胞, 主要由骨髓来源的单核细胞分化而成。研究表明, CCL2/CCR2 信号轴在招募 TAM 方面发挥关键作用, 与肿瘤患者不良预后相关。在人类乳腺癌和食管癌中, CCL2 的表达与 TAM 的积累以及肿瘤早期复发和血管侵袭之间也存在密切关联。肿瘤细胞分泌的 CCL2 能募集外周循环血中的单核细胞到肿瘤微环境中, 继而将单核细胞分化成巨噬细胞, 从而发挥免疫抑制活性^[33]。巨噬细胞可以分化为功能不同的两种类型

细胞: 经典激活巨噬细胞(M1)和替代激活巨噬细胞(M2)^[34], M1 型巨噬细胞可以促进炎症并表现出抗肿瘤特性, 而 M2 型巨噬细胞发挥免疫抑制作用, 促进肿瘤进展^[35]。TAM 通常被认为是 M2 样巨噬细胞的特殊表型, 通过分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等分子, 加速结直肠癌等肿瘤的进展和转移^[36]。

在肿瘤微环境中, CCL2/CCR2 直接影响 TAM 的增殖、功能极化及效应分子分泌^[37]。食管鳞状细胞癌的小鼠模型中, CCL2/CCR2 信号轴诱导 TAM 向 M2 型巨噬细胞极化, 并上调细胞程序性死亡-配体 1/2(programmed cell death 1 ligand 1/ligand 2, PD-L1/L2)表达, 耗尽抗肿瘤的效应 T 细胞, 进而参与肿瘤免疫逃逸和肿瘤进展^[21]; TAM 还可以通过调节 VEGF 及 MMP 的分泌, 诱导血管、淋巴管生成, 以及诱导肿瘤细胞 EMT 过程, 为肿瘤侵袭和转移创造便利条件^[38]; 此外, CCR2/CCL2 轴可以激活 MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/Akt 等信号通路, 并动员各种转录因子, 调控肿瘤细胞代谢以促进肿瘤生长^[39]。因此, CCL2/CCR2 信号轴在 TAM 募集和肿瘤进展中发挥关键作用, 有望成为肿瘤治疗的靶点。

2.2.2 对骨髓源性抑制细胞 (MDSCs) 的影响

MDSCs 是来源于骨髓的未成熟的免疫抑制细胞, 在促进肿瘤的生长、血管生成和转移方面发挥了重要作用。MDSCs 通常被分为两个主要亚型, 即多形核 MDSCs (PMN-MDSCs) 和单核 MDSCs (M-MDSCs)^[40]。虽然两者都具有免疫抑制作用, 但它们的免疫抑制机制略有不同。PMN-MDSCs 通过产生抑制性分子和氧化物来抑制免疫反应, M-MDSCs 则更侧重于通过细胞接触和细胞因子来发挥其免疫抑制作用, 且抑制效力强于 PMN-MDSC^[41]。MDSCs 在肿瘤微环境中发挥免疫抑制活性, 通过与其他免疫细胞类型(包括 T 细胞、NK 细胞)相互作用以调节其功能^[42]。在结直肠癌等多种癌症进展中^[43], MDSCs 一方面通过分泌精氨酸酶(arginase 1, ARG1)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TGF- β 、IL-10 等细胞因子特异性抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞的抗肿瘤功能, 诱导 T 淋巴细胞凋亡; 另一方面, 上调转录因子叉头框蛋白 P3(forkhead box p3, Foxp3)在 CD4⁺ T 细胞上的表达, 诱导 Tregs 分化和扩增, 从而削弱了效应 T 细胞的功能, 促进肿瘤发

生免疫逃逸与进展^[44]。有文献报道, CCL2/CCR2 通过激活 STAT3 等多种信号, 增强钙结合蛋白的表达以促进 MDSCs 扩增, 并强化其介导的 T 细胞免疫抑制活性^[45]。此外, CCL2/CCR2 还可以诱导 MDSCs 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 促使 MDSCs 分化并抑制 T 细胞活性, 从而强化肿瘤微环境的免疫抑制效应, 促进肿瘤的生长和转移^[46]。除了免疫抑制机制外, MDSCs 还通过产生 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等加速血管、淋巴管生成^[47], 进一步增强 MDSCs 介导的免疫抑制及肿瘤进展。上述研究提示, MDSCs 在促进肿瘤进展方面发挥着关键作用, 深入了解 MDSCs-T 淋巴细胞免疫抑制轴有望为实现精准靶向肿瘤治疗提供重要的理论基础。

2.2.3 对 T 细胞的影响 T 淋巴细胞在免疫系统中扮演关键角色, 大致可以分为两种类型: CD8 阳性的 CTL 和 CD4 阳性的辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte, Th)。Th1 和 Th2 细胞是 CD4⁺T 淋巴细胞中最典型的两个亚型, Th1 衍生的细胞因子诱导炎症反应、具有抗肿瘤作用, 而 Th2 分泌的细胞因子则发挥抗炎和促进肿瘤进展的作用^[48]。Tregs 是 CD4⁺T 淋巴细胞的一类, 具有免疫抑制功能, 对于促进肿瘤的转移和进展至关重要。研究发现, 在胰腺癌等肿瘤中, Tregs 与不良预后和较短生存率密切相关^[49]。

CCL2/CCR2 信号轴在肿瘤微环境中具有 T 细胞调节作用, CCL2/CCR2 可以促使 Th2 细胞极化为更具免疫抑制性的 Tregs^[50]。在头颈鳞状细胞癌的小鼠模型中, 放疗后 CCL2 的增多导致 Tregs 在肿瘤微环境中募集, 促进肿瘤免疫逃逸的发生^[51]。Tregs 进入肿瘤微环境后, CCL2/CCR2 信号轴进一步增强 Tregs 的免疫抑制作用, 即释放抑制性细胞因子如 TGF- β 、IL-10 等, 上调细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、PD-1 等免疫检查点蛋白的表达, 消耗 IL-2, 抑制 CD8⁺T 细胞的活化与功能, 导致肿瘤细胞逃避免疫监视, 从而使其更难以被免疫系统识别和清除^[52]。阻断 CCL2/CCR2 信号轴传导有助于增强 Tregs 细胞耗竭, 且与传统的胰腺癌治疗手段联用, 可以增强 CD8⁺T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 延长生存期。综上所述, CCL2/CCR2 在调控肿瘤免疫抑制微环境中 CD8⁺T、Tregs 细胞的活性及功能

方面发挥重要作用, 可用作肿瘤免疫治疗的靶点。

2.2.4 靶向 CCL2/CCR2 信号轴增强抗肿瘤免疫

免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点与配体的结合, 解除免疫抑制, 重塑肿瘤微环境, 恢复免疫系统对肿瘤的免疫应答, 使肿瘤治疗获得了突破。其中, PD-1 及 PD-L1 在介导肿瘤细胞发生免疫逃逸过程中发挥关键作用。肿瘤细胞通过高表达 PD-L1, 与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 从而逃避免疫系统的攻击^[53]。目前, 抗 PD-1/PD-L1 单抗已被批准用于多种恶性肿瘤的治疗, 在多项临床试验中展示出显著的抗肿瘤活性, 已成为治疗恶性肿瘤的重要手段^[32, 54]。然而, 部分肿瘤患者对单一免疫治疗的响应率不高, 胰腺导管腺癌等多种肿瘤微环境中聚集大量的免疫抑制细胞, 如 TAMs、MDSCs、Tregs 等, 通过分泌细胞因子以及其他代谢物, 或者上调 PD-L1 表达, 诱导细胞毒性 T 细胞的凋亡、失活, 导致免疫检查点抑制剂耐药的发生。因此, 免疫治疗的合理联用是一种增强单一免疫检查点抑制剂响应率并提高抗肿瘤作用的有效策略^[55–56]。

PD-L1 在肿瘤细胞表面表达, 可以特异性结合 T 淋巴细胞的 PD-1, 抑制 T 淋巴细胞杀伤肿瘤的功能, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸。另外, 肿瘤等细胞分泌细胞因子如 CCL2 等, 进而招募、扩增或者活化 TAMs、MDSCs 和 Tregs 等免疫抑制细胞, 从而拮抗免疫功能。因此, CCL2/CCR2 信号轴拮抗剂与免疫检查点抑制剂的联用可以解除 MDSCs-T/NK 细胞与肿瘤细胞-T 细胞之间的抑制作用, 发挥协同抗肿瘤作用。已有研究报道, CCR2 拮抗剂和抗 PD-1 抗体的联合治疗在多种肿瘤药效评价模型中显示出协同作用, 两者联用与单药相比显著抑制了小鼠膀胱癌、黑色素瘤肺转移和乳腺脂肪垫肿瘤细胞的生长^[57]。在一项针对抗 PD-1 单抗治疗抵抗的胶质母细胞瘤试验中, 发现 CCL2/CCR2 信号轴招募 MDSCs 进入肿瘤微环境参与了治疗耐受, CCR2 抑制剂可以通过降低肿瘤微环境中的 MDSCs, 与抗 PD-1 抗体联用显著抑制耐药胶质瘤的生长, 并延长小鼠生存期^[58]。一项肺癌的临床前研究表明 CCL2 中和抗体通过下调外周血和肿瘤微环境中的 MDSCs, 提高 T 细胞浸润, 显著延长抗 PD-1 单抗治疗的肺癌小鼠的生存期^[59]。另外, 射频消融得不彻底会诱导残余结直肠癌的局部炎症, 释放

CCL2, 招募 MDSCs 至结肠, 从而抑制 T 细胞功能, 促进肿瘤进展并妨碍抗 PD-1 单抗的治疗。而 CCR2 拮抗剂的联用增强了抗 PD-1 单抗的抗肿瘤作用, 为消融不彻底的残存肿瘤提供了替代治疗方案^[60]。综上, 阻断或干扰 CCL2/CCR2 信号轴有望提高免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用, 进一步提升肿瘤患者的生存获益。

3 靶向 CCL2/CCR2 信号轴药物的临床研究

鉴于 CCL2 在多种肿瘤动物模型以及肿瘤患者中过表达, CCL2 驱动的 CCR2 信号通路参与了恶性肿瘤的发生发展, 大量临床前试验表明阻断 CCL2/CCR2 信号轴可以促进肿瘤免疫。基于此, 目前一系列靶向 CCL2/CCR2 信号轴的抗肿瘤药物的临床试验正在进行。以下几个临床试验药物在抗肿瘤方面表现突出, 可以分为抗体类生物药和抑制剂类药物。

3.1 生物药或单克隆抗体

MLN1202 (plozalizumab) 是一种特异性抗 CCR2 的人源化单克隆抗体, 通过与 CCR2 相互作用拮抗其与配体 CCL2 的结合, 从而抑制 CCR2 信号通路的激活。在一项 II 期临床试验中, 研究人员评估了 MLN1202 对 44 名肿瘤骨转移患者的疗效 (NCT01015560)。43 名符合条件的患者中, 41 名患者完成了研究, 只有 7.14% 的患者出现严重不良反应, 具有良好的耐受性。MLN1202 每半个月静脉注射 8 mg/kg, 治疗 43 d 后, 14 名患者尿液中的主要评估指标尿 I 型胶原氨基末端肽 (urinary type I collagen amino terminal peptide, U-NTX) 下降, 表明 MLN1202 对癌症治疗有一定积极作用。

TAK-500 是武田制药研发的一种靶向 CCR2 的免疫刺激抗体偶联物 (ISAC), 由一个抗 CCR2 抗体和 STING (stimulator of interferon genes) 激动剂 (TAK-676) 通过一个可裂解的马来酰亚胺型连接子偶联而成, 该偶联物可选择性地在 CCR2 表达的髓系细胞内激活 STING, 通过将发挥免疫抑制作用的 CCR2 阳性细胞重新转变为促炎表型, 以阻断 TAM 的募集, 目前处于临床 I 期 (NCT04420884, NCT04879849)。武田制药在 2023 年 AACR 年会上首次公开临床前研究结果, TAK-500 具有长效抑瘤、抗肿瘤免疫记忆、联用 PD-1 增效等特点, 但血浆细胞炎症因子的释放严重。

CNT0888 (Carlumab) 是一种与 CCR2 受体结

合位点直接竞争的靶向人 CCL2 的中和抗体, 对 CCL2 亲和力极高 (解离常数为 15 pmol/L)。一项 I 期临床试验 (NCT00537368) 对 44 名难治疗性晚期实体瘤患者单独或联合化疗使用 CNT0888 进行治疗。患者每两周静脉滴注给药一次, 剂量从 0.3 mg/kg 逐步提高至 15 mg/kg。结果显示所有不良事件的严重程度均为轻度, 但游离 CCL2 仅在第一次给药时被短暂抑制, 总 CCL2 在治疗后呈剂量依赖性增加。因此, 受试患者并未从 CNT0888 治疗中获益^[61]。另一项 I 期临床试验 (NCT01204996) 首次对 53 例实体瘤患者给予 CNT0888 联合 4 种标准化疗方案进行治疗, 并以安全性为主要指标, 药代动力学及药效学为次要指标。结果显示, 联合用药后 CNT0888 没有增强化疗的药效, 也没有延长对 CCL2 的长期抑制作用^[62]。另有研究人员进行了一项 II 期临床试验 (NCT00992186), 以评估 CNT0888 在 46 例转移性耐药的前列腺癌患者 (已接受过多西紫杉醇、激素或手术等治疗) 中的疗效。该试验以有复合反应 [骨骼病变、骨骼外病变和前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 与基线值的变化] 的受试者百分比为主要指标, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总体生存期 (overall survival, OS)、U-NTX 等为次要指标。观察到没有患者的 PSA 下降超过 50%, CNT0888 总体耐受性良好, 几乎无轻度至中度不良事件。然而, 这些试验结果表明 CNT0888 在持续抑制 CCL2 方面仍效果甚微。

3.2 CCR2 抑制剂

CCX872-B 是 ChemoCentryx 公司研发的一种口服有效的选择性 CCR2 拮抗剂, 一项多中心、开放标签的 I b 期临床试验 (NCT02345408) 研究了 CCX872-B 联合 FOLFIRINOX (5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、奥沙利铂) 在胰腺癌患者中的安全性和有效性。入组患者 (50) 每两周接受化疗一次 (最多 12 次), 联合每天一次或者两次的 150 mg CCX872-B, 直至疾病进展或药物不耐受。第 24 周的 CT 扫描结果显示 CCX872-B 联合 FOLFIRINOX 的无进展生存期 (PFS) 为 61.9% (13/21), 疾病控制率 (DCR) 为 78%。所有受试者的客观缓解率 (ORR) 为 37%, 且 CCX872-B 的使用并未导致附加的安全问题, 表明 CCX872-B 在胰腺癌的治疗中展示出巨大潜力。

BMS-813160 是百时美施贵宝制药公司开发的一种 CCR2/CCR5 双重拮抗剂。目前多项 I / II 期临床试验正在评估 BMS-813160 与化疗或免疫疗

法联合治疗癌症的效果,包括局部晚期胰腺导管腺癌(NCT03496662、NCT03767582)、结直肠癌和胰腺癌(NCT03184870),以及非小细胞肺癌和肝癌(NCT04123379)。

PF-04136309 是辉瑞公司研发的一种口服小分子 CCR2 拮抗剂。一项非随机、开放性 I b 期临床试验(NCT01413022)评估了 PF-04136309 联合 FOLFIRINOX 化疗方案对局部晚期或临界可切除胰腺癌患者的副作用和疗效。受试者每两周接受一次 FOLFIRINOX 化疗方案,联合组口服 500 mg 的 PF-04136309(每日两次),总的治疗时间为 12 周。与单用化疗的患者相比(均未达到客观缓解),在 23 名可评估的接受联合治疗的受试者中,21 名受试者(91.3%)完成了全部治疗周期,12 名受试者(52.2%)获得部分缓解,11 名受试者(47.8%)疾病稳定。经过联合治疗后,患者血液与骨髓中 CCR2⁺单核细胞的比例较单用化疗组显著降低,这表明 FOLFIRINOX 联合 PF-04136309 可以阻止 CCR2⁺单核细胞浸润,提高抗肿瘤免疫效果。另一项 I b/II 期研究(NCT02732938)评估了 PF-04136309 联合吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性胰腺癌患者的效果。所有患者(21 名)均接受 PF-04136309 治疗,起始剂量为 500 mg 或 750 mg(每日两次)。截至目前,接受治疗患者的客观缓解率(ORR)为 23.8%(95% CI = 8.2%~47.2%)。在 500 mg 治疗组中($n = 17$),中位无进展生存期(mPFS)为 5.3 个月,ORR 为 29.4%(95% CI = 10.3%~56.0%)。总体而言,PF-04136309 与化疗联用在胰腺癌患者中显示出有意义的疗效和生存获益,但仍需要扩大样本量探索 PF-04136309 在治疗癌症患者中的治疗潜力。

4 展 望

综上,CCL2/CCR2 信号轴参与了肿瘤的发生发展。肿瘤组织中 CCL2 和 CCR2 的表达水平显著高于癌旁组织,可作为肿瘤患者预后不良的标志物。一系列临床前及临床试验表明靶向 CCL2/CCR2 信号轴的药物,包括抗体类生物药和 CCR2 抑制剂,具有良好的抗肿瘤作用。这种作用与降低肿瘤微环境中 CCR2⁺的免疫抑制细胞密切相关。然而,值得注意的是,靶向人 CCL2 的中和抗体 CNTO888 在临床试验中取得的结果并不理想,其原因一方面可能是由于抗体类药物并不能长时间地阻断 CCL2/CCR2 信号轴^[63],这表明需要开发新疗法来实现持久的 CCL2 抑制;另一方面可能是由于 CCL2 中和

抗体仅仅阻断免疫抑制细胞的募集,并未破坏其功能。其他抗体类药物的临床试验结果也并未公布。相比较而言,CCR2 抑制剂表现出更为积极的抗肿瘤效果,提示开发既能抑制免疫抑制细胞趋化又能破坏其功能的 CCR2 抑制剂具有更为广阔的发展前景。此外,抗 PD-1 抗体和 CCL2/CCR2 信号轴抑制的联合治疗可能是一种新颖且有前景肿瘤免疫治疗策略,这为肿瘤免疫治疗提供了新的方向,值得在临床试验中开展进一步研究。

References

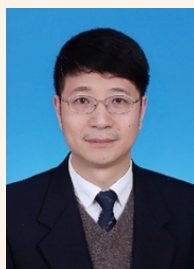
- [1] Tian X, Wang JY, Jiang LX, *et al.* Chemokine/GPCR signaling-mediated EMT in cancer metastasis[J]. *J Oncol*, 2022, **2022**: 2208176.
- [2] O'Connor T, Borsig L, Heikenwalder M. CCL2-CCR2 signaling in disease pathogenesis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, **15**(2): 105-118.
- [3] Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, *et al.* Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 2215.
- [4] Zhang HX, Yang K, Chen F, *et al.* Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: Pathogenesis and clinical implications[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 975367.
- [5] He SY, Yao L, Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: mechanisms and therapeutic targeting[J]. *Medicine*, 2023, **102**(42): e35613.
- [6] Moadab F, Khorramdelazad H, Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: latest evidence and therapeutic approaches[J]. *Life Sci*, 2021, **269**: 119034.
- [7] Hu QQ, Wen ZF, Huang QT, *et al.* CC chemokine receptor 2 (CCR2) expression promotes diffuse large B-Cell lymphoma survival and invasion[J]. *Lab Invest*, 2022, **102**: 1377-1388.
- [8] Liu W, Wang L, Zhang JJ, *et al.* CC chemokine 2 promotes ovarian cancer progression through the MEK/ERK/MAP3K19 signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(13): 10652.
- [9] Wolf MJ, Hoos A, Bauer J, *et al.* Endothelial CCR2 signaling induced by colon carcinoma cells enables extravasation via the JAK2-Stat5 and p38MAPK pathway[J]. *Cancer Cell*, 2012, **22**(1): 91-105.
- [10] Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Roles of CCL2-CCR2 axis in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8530.
- [11] Ahmad Mir M, Jan U, Ishfaq. CCL2-CCR2 signaling axis in cancer[M]//Mir MA. Cytokine and Chemokine Networks in Cancer. Singapore: Springer, 2023: 241-270.
- [12] Sugiyama S, Yumimoto K, Fujinuma S, *et al.* Identification of effective CCR2 inhibitors for cancer therapy using humanized mice[J]. *J Biochem*, 2023: mvad086.
- [13] Roca H, Varsos Z, Pienta KJ. CCL2 protects prostate cancer PC3 cells from autophagic death via phosphatidylinositol 3-ki-

- nase/AKT-dependent survivin up-regulation[J]. *J Biol Chem*, 2008, **283**(36): 25057-25073.
- [14] Xu WX, Wei Q, Han MJ, *et al.* CCL2-SQSTM1 positive feedback loop suppresses autophagy to promote chemoresistance in gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, **14**(9): 1054-1066.
- [15] Wang T, Zhan QY, Peng XD, *et al.* CCL2 influences the sensitivity of lung cancer A549 cells to docetaxel[J]. *Oncol Lett*, 2018, **16**(1): 1267-1274.
- [16] Natsagdorj A, Izumi K, Hiratsuka K, *et al.* CCL2 induces resistance to the antiproliferative effect of cabazitaxel in prostate cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2019, **110**(1): 279-288.
- [17] Fang WB, Sofia Acevedo D, Smart C, *et al.* Expression of CCL2/CCR2 signaling proteins in breast carcinoma cells is associated with invasive progression[J]. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 8708.
- [18] Liu W, Wang L, Zhang JJ, *et al.* Purification of recombinant human chemokine CCL2 in *E. coli* and its function in ovarian cancer[J]. *3 Biotech*, 2021, **11**(1): 8.
- [19] Liu MM, Yang J, Xu BS, *et al.* Tumor metastasis: Mechanistic insights and therapeutic interventions[J]. *MedComm*, 2021, **2**(4): 587-617.
- [20] Zhuang HJ, Cao G, Kou CH, *et al.* CCL2/CCR2 axis induces hepatocellular carcinoma invasion and epithelial-mesenchymal transition invitro through activation of the Hedgehog pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, **39**(1): 21-30.
- [21] Yang J, Lv X, Chen JN, *et al.* CCL2-CCR2 axis promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by activating ERK1/2-MMP2/9 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(13): 15632-15647.
- [22] Liu JF, Chen PC, Chang TM, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 promotes cancer cell migration via c-Raf/MAPK/AP-1 pathway and MMP-9 production in osteosarcoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, **39**(1): 254.
- [23] Li S, Lu J, Chen Y, *et al.* MCP-1-induced ERK/GSK-3 β /Snail signaling facilitates the epithelial-mesenchymal transition and promotes the migration of MCF-7 human breast carcinoma cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, **14**(7): 621-630.
- [24] Liu J, Chen S, Wang W, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote hepatocellular carcinoma metastasis through chemokine-activated hedgehog and TGF- β pathways[J]. *Cancer Lett*, 2016, **379**(1): 49-59.
- [25] Siddiqui JA, Seshacharyulu P, Muniyan S, *et al.* GDF15 promotes prostate cancer bone metastasis and colonization through osteoblastic CCL2 and RANKL activation[J]. *Bone Res*, 2022, **10**(1): 6.
- [26] Adinew GM, Messeha S, Taka E, *et al.* Thymoquinone inhibition of chemokines in TNF- α -induced inflammatory and metastatic effects in triple-negative breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(12): 9878.
- [27] Yoshimura T, Li CN, Wang YZ, *et al.* The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, **20**(7): 714-738.
- [28] Cho HR, Kumari N, Thi Vu H, *et al.* Increased antiangiogenic effect by blocking CCL2-dependent macrophages in a rodent glioblastoma model: correlation study with dynamic susceptibility contrast perfusion MRI[J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 11085.
- [29] Yang XQ, Lu PR, Ishida Y, *et al.* Attenuated liver tumor formation in the absence of CCR2 with a concomitant reduction in the accumulation of hepatic stellate cells, macrophages and neovascularization[J]. *Int J Cancer*, 2006, **118**(2): 335-345.
- [30] Huang XQ, Cao JS, Zu XY. Tumor-associated macrophages: an important player in breast cancer progression[J]. *Thorac Cancer*, 2022, **13**(3): 269-276.
- [31] Su WJ, Han HH, Wang Y, *et al.* The polycomb repressor complex 1 drives double-negative prostate cancer metastasis by coordinating stemness and immune suppression[J]. *Cancer Cell*, 2019, **36**(2): 139-155. e10.
- [32] Goenka A, Khan F, Verma B, *et al.* Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression[J]. *Cancer Commun*, 2023, **43**(5): 525-561.
- [33] Shu YH, Cheng P. Targeting tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, **1874**(2): 188434.
- [34] Xu MS, Wang Y, Xia RL, *et al.* Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting[J]. *Cell Prolif*, 2021, **54**(10): e13115.
- [35] Han CY, Zhong JY, Hu JQ, *et al.* Single-sample node entropy for molecular transition in pre-deterioration stage of cancer[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, **8**: 809.
- [36] Liu CF, Zhang WH, Wang JF, *et al.* Tumor-associated macrophage-derived transforming growth factor- β promotes colorectal cancer progression through HIF1-TRIB3 signaling[J]. *Cancer Sci*, 2021, **112**(10): 4198-4207.
- [37] Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, **86**(Pt 3): 633-642.
- [38] Pan YY, Yu YD, Wang XJ, *et al.* Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, **11**: 583084.
- [39] Zhu SP, Liu M, Bennett S, *et al.* The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(10): 7211-7222.
- [40] Rashid MH, Borin TF, Ara R, *et al.* Critical immunosuppressive effect of MDSC-derived exosomes in the tumor microenvironment[J]. *Oncol Rep*, 2021, **45**(3): 1171-1181.
- [41] Tcyganov E, Mastio J, Chen E, *et al.* Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, **51**: 76-82.
- [42] Tumino N, di Pace AL, Besi F, *et al.* Interaction between MDSC and NK cells in solid and hematological malignancies: impact on HSCT[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 638841.
- [43] Groth C, Hu XY, Weber R, *et al.* Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression[J]. *Br J Cancer*, 2019, **120**: 16-25.
- [44] Nagaraj S, Schrum AG, Cho HI, *et al.* Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2010, **184**(6): 3106-3116.
- [45] Chun E, Lavoie S, Michaud M, *et al.* CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-

- derived suppressor cell population and function[J]. *Cell Rep*, 2015, **12**(2): 244-257.
- [46] Gu HT, Deng WS, Zheng Z, *et al*. CCL2 produced by pancreatic ductal adenocarcinoma is essential for the accumulation and activation of monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, **9**(4): 1686-1695.
- [47] Vetsika EK, Koukos A, Kotsakis A. Myeloid-derived suppressor cells: major figures that shape the immunosuppressive and angiogenic network in cancer[J]. *Cells*, 2019, **8**(12): 1647.
- [48] Ben Khelil M, Godet Y, Abdeljaoued S, *et al*. Harnessing anti-tumor CD4⁺ T cells for cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2022, **14**(1): 260.
- [49] Maimela NR, Liu SS, Zhang Y. Fates of CD8⁺ T cells in tumor microenvironment[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, **17**: 1-13.
- [50] Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2001, **2**(2): 102-107.
- [51] Ge YZ, Böhm HH, Rathinasamy A, *et al*. Tumor-specific regulatory T cells from the bone marrow orchestrate antitumor immunity in breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, **7**(12): 1998-2012.
- [52] Loyher PL, Rochefort J, Baudesson de Chanville C, *et al*. CCR2 influences T regulatory cell migration to tumors and serves as a biomarker of cyclophosphamide sensitivity[J]. *Cancer Res*, 2016, **76**(22): 6483-6494.
- [53] Jiang XJ, Wang J, Deng XY, *et al*. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape[J]. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 10.
- [54] Yi M, Zheng XL, Niu MK, *et al*. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 28.
- [55] Li XC, He GJ, Liu JC, *et al*. CCL2-mediated monocytes regulate immune checkpoint blockade resistance in pancreatic cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, **106**: 108598.
- [56] Pu YZ, Ji Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 874589.
- [57] Tu MM, Abdel-Hafiz HA, Jones RT, *et al*. Inhibition of the CCL2 receptor, CCR2, enhances tumor response to immune checkpoint therapy[J]. *Commun Biol*, 2020, **3**(1): 720.
- [58] Flores-Toro JA, Luo DF, Gopinath A, *et al*. CCR2 inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(2): 1129-1138.
- [59] Wang Y, Zhang XK, Yang LL, *et al*. Blockade of CCL2 enhances immunotherapeutic effect of anti-PD1 in lung cancer[J]. *J Bone Oncol*, 2018, **11**: 27-32.
- [60] Shi LR, Wang JJ, Ding NH, *et al*. Inflammation induced by incomplete radiofrequency ablation accelerates tumor progression and hinders PD-1 immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5421.
- [61] Sandhu SK, Papadopoulos K, Fong PC, *et al*. A first-in-human, first-in-class, phase I study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 in patients with solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, **71**(4): 1041-1050.
- [62] Rasmussen RK, Etzerodt A. Therapeutic targeting of tumor-associated macrophages[J]. *Adv Pharmacol*, 2021, **91**: 185-211.
- [63] Lim SY, Yuzhalin AE, Gordon-Weeks AN, *et al*. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(19): 28697-28710.



[专家介绍] 康迪, 讲师, 博士毕业于南京大学生物学专业。主要研究方向为药理学及药物筛选模型建立与药效评价。主持国家自然科学基金青年科学基金项目 1 项, 参与项目多项。在 *Developmental Cell*、*J Med Chem*、*Eur J Med Chem* 等高水平期刊上发表论文 10 余篇, 获得授权专利 3 项。



[专家介绍] 胡立宏, 研究员, 博士生导师, 南京中医药大学副校长, 江苏省中药功效物质重点实验室主任。主要研究方向为基于中药量丰成分和老药的发现研究。国家杰出青年科学基金获得者, 入选“国家百千万人才工程”, 获得“国家有突出贡献中青年专家”荣誉称号等。在 *Angew Chem Int Ed*、*Nat Commun*、*Acta Pharm Sin B*、*J Med Chem* 等领域内专业期刊上发表了 SCI 论文 300 余篇, 以第一发明人基于老药舒尼替尼结构研发的新型 FLT3 抑制剂 XY0206 已进入 III 期临床试验, 相关研究曾获国家科技进步二等奖、上海市科技进步奖一等奖、江苏省研究生教育成果奖二等奖, 连续多年入选 Elsevier 高被引学者榜单。