

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.05.022

## 巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤管理中的应用\*

何槿宸,王昱媛 综述,吴奇<sup>△</sup>审校

成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院心血管内科/辐照保藏和效应

四川省重点实验室,四川成都 610051

**摘要:**放射性损伤是肿瘤放射治疗的主要并发症,传统治疗手段存在靶向性不足与疗效有限等问题。巨噬细胞具有 M1 促炎和 M2 促修复双重表型,在放射性损伤修复过程中发挥关键作用,靶向巨噬细胞可作为治疗的新策略。该文从巨噬细胞在放射性损伤中的双相调控出发,系统综述了其在损伤早期促炎与后期修复/纤维化阶段的不同功能,重点阐述了以表面标志物、信号通路为靶点的直接与间接调控策略,并详细介绍了纳米递送、基因编辑、CAR-巨噬细胞等新兴疗法的研究进展。巨噬细胞靶向疗法在实现临床转化中仍面临靶向递送效率、长期安全性及疗效评价体系等多重挑战,未来研究应进一步深化损伤微环境中巨噬细胞的动态调控机制,优化靶向递送系统,并开展长期随访的临床研究,以推动该疗法从“被动保护”向“主动免疫修复”的转变,以实现巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤管理中的有效应用。

**关键词:**放射性损伤; 巨噬细胞; 巨噬细胞极化; 靶向疗法; 组织修复

**中图分类号:**R392.12;R818.059;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)05-0712-09

## Application prospects of macrophage targeted therapy in radiation injury management\*

HE Jinchen, WANG Yuyuan, WU Qi<sup>△</sup>

Department of Cardiovascular Medicine/Key Laboratory of Irradiation Preservation and Effects of Sichuan Province, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College · Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan 610051, China

**Abstract:** Radiation-induced injury is a major complication of tumor radiotherapy. Traditional treatment methods have drawbacks such as insufficient targeting and limited efficacy. Macrophages have dual phenotypes (M1 pro-inflammatory and M2 pro-repair) and play a key role in the process of injury repair. Targeting macrophages can be used as a new strategy for treatment. Based on the dual-phase regulation of macrophages in radiation-induced injury, this article systematically reviews the different functions of macrophages in the early pro-inflammatory stage and the late repair/fibrosis stage, focusing on the direct and indirect regulation strategies targeting surface markers and signaling pathways, and elaborates on the research progress of emerging therapies such as nano-delivery, gene editing, and CAR-macrophages. Macrophage-targeted therapy still faces multiple challenges in clinical translation, such as targeted delivery efficiency, long-term safety and efficacy evaluation system. Future research should further explore the dynamic regulation mechanism of macrophages in the injured microenvironment, optimize the targeted delivery system, and carry out long-term follow-up clinical studies to promote the transformation of this therapy from "passive protection" to "active immune repair", in order to achieve the effective application of macrophage targeted therapy in radiation injury management.

**Key words:** radiation injury; macrophages; Macrophage polarization; targeted therapy; tissue repair

放射性损伤是指离子化辐射对生物组织造成的损害,具体表现为细胞死亡、组织功能障碍及免疫系统的抑制等。临床上,放射性损伤的表现包括皮肤红

肿、脱皮、创伤愈合不良、免疫功能降低等,这些症状不仅影响患者的生活质量,还可能导致严重的并发症。尽管现代医学技术在防护和治疗方面取得了显

\* 基金项目:四川省科技创新(苗子工程)培育项目(MZGC20240008);四川省成都市医学科研课题(2025069);四川省医学会 2024 年度医学科研项目(Q2024025);中核医疗“核医科技创新”计划项目(ZHYLZD2025015);辐照保藏和效应四川省重点实验室有组织科研项目(2025FZBCY09)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wuqi837157@163.com。

引用格式:何槿宸,王昱媛,吴奇.巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤管理中的应用[J].检验医学与临床,2026,23(5):712-720.

著进展,但放射性损伤仍然是难以完全逆转的病理过程。传统治疗手段如抗氧化剂、糖皮质激素及细胞因子疗法虽能部分缓解症状,但普遍存在靶向性不足、长期安全性风险高及疗效有限等缺陷<sup>[1]</sup>。因此,亟需探索新的治疗策略,以更有效地管理放射性损伤。

近年来,巨噬细胞作为重要的免疫细胞,因其在免疫应答、炎症反应及组织修复中的关键作用而受到广泛关注,该细胞能根据微环境的变化而改变自身功能和表型,这一特性使其在放射性损伤修复和再生过程中可能发挥一定的作用<sup>[2]</sup>,且随着对免疫系统在组织修复中作用认识的不断深入,巨噬细胞靶向疗法逐渐成为治疗放射性损伤的一个有前景的新兴研究方向。本文探讨了巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤管理中的应用前景,分析其作用机制及潜在的治疗策略,以期对放射性损伤的未来治疗策略提供新的视角和方向。

## 1 放射性损伤的临床现状与挑战

**1.1 放射性损伤临床现状** 放射治疗作为肿瘤治疗的核心手段之一,在有效杀灭肿瘤细胞的同时,常对周围正常组织造成放射性损伤,严重影响患者的预后与生活质量。根据受累器官的不同,放射性损伤可分为多种临床类型。(1)放射性肺损伤是胸部肿瘤放疗中最常见的并发症,表现为放射性肺炎和肺纤维化 2 个阶段,显著损害患者的呼吸功能与生存质量<sup>[3]</sup>。(2)放射性胃肠道损伤多见于腹部和盆腔放疗,急性期以胃肠炎症状(如恶心、腹泻)为主,迟发期则会导致肠壁纤维化、梗阻等慢性病变,阻碍营养吸收<sup>[4]</sup>。(3)放射性皮肤损伤则因体表直接暴露于辐射而高发,急性期表现为疼痛、创面愈合延迟,不仅引起躯体不适,还降低患者治疗依从性<sup>[5]</sup>。尽管精准放疗计划和辅助药物可部分缓解损伤,但放射性损伤的治疗仍面临诸多难点。

**1.2 防治挑战与研究方向** 当前放射性损伤的临床防治面临双重困境:一方面,放疗作为肿瘤根治性手段,需在肿瘤控制与正常组织保护间寻求平衡。研究数据表明,头颈部肿瘤放疗中需增加 10%~20% 的累积剂量即可实现肿瘤细胞完全杀灭<sup>[6]</sup>,提示精准剂量调控对疗效提升的关键作用;但另一方面,剂量的提升会引发严重的放射性皮炎、胃肠道损伤、骨髓抑制等,因此,临床对放射防护药物研发提出迫切需求。在放疗背景下,如何应用靶向防护药物以最大限度降低正常组织损伤,已成为放射肿瘤学领域的核心研究命题。

## 2 巨噬细胞在放射性损伤中的作用机制

**2.1 巨噬细胞的极化与功能特点** 巨噬细胞可根据其所处微环境的不同,极化为不同的表型。(1)M1 型巨噬细胞主要分泌白细胞介素(IL)-1、IL-6 和 IL-12 等促炎性细胞因子,具有较强的促炎和免疫调节作用,能够有效地清除病原体和受损细胞,但过度的 M1

型极化可能导致组织损伤加重<sup>[7]</sup>。(2)M2 型巨噬细胞主要分泌转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、IL-10 等抗炎性细胞因子,同时释放参与组织修复和重塑的相关因子,具有抗炎、促进组织修复和纤维化的作用<sup>[8]</sup>。

**2.2 M1 型巨噬细胞主导的早期促炎反应与损伤放大** 在放射性损伤的早期阶段,电离辐射直接破坏组织细胞,释放大量损伤相关分子模式(DAMPs),诱导巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[9]</sup>。M1 型巨噬细胞通过模式识别受体(如 Toll 样受体、NOD 样受体蛋白 3 炎症小体)识别 DAMPs,激活 NF- $\kappa$ B 和 STAT1 信号通路,分泌肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎性细胞因子,加剧局部炎症级联反应<sup>[10]</sup>。例如,在放射性口腔黏膜炎中,M1 型巨噬细胞的高表达与 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平密切相关,这些细胞因子的异常表达会引发黏膜溃疡,进而造成口腔黏膜屏障损伤<sup>[11]</sup>。因此,过度激活的 M1 极化可能导致炎症失控,加重微血管渗漏、组织水肿,甚至继发性器官功能障碍<sup>[7]</sup>。

**2.3 M2 型巨噬细胞驱动的抗炎修复与纤维化调控** 在损伤中后期,受损组织中浸润的淋巴细胞、成纤维细胞等会分泌 IL-4、IL-13、IL-10 等抗炎因子,诱导巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[8]</sup>。M2 型巨噬细胞通过信号转导及转录激活蛋白 6(STAT6)/过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 通路抑制炎症反应,分泌 IL-10、TGF- $\beta$  等细胞因子,促进辅助性 T 淋巴细胞 2 免疫偏移并招募调节性 T 淋巴细胞,建立抗炎微环境<sup>[12]</sup>。此外,M2 巨噬细胞通过分泌血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等促血管生成因子,支持血管新生和胶原沉积,推动组织修复<sup>[13]</sup>。但若 M2 型巨噬细胞长期过度极化(如辐射诱导的持续性 TGF- $\beta$  信号),会驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,导致胶原过度沉积、组织结构破坏,并诱导过度纤维化反应。尤其在放射性肺纤维化中,TGF- $\beta$ /Sma 和 Mad 相关蛋白(Smad)通路异常活化可致细胞外基质过度沉积,形成不可逆瘢痕组织<sup>[14]</sup>。因此,调节巨噬细胞的极化状态,维持 M1 型与 M2 型的功能平衡,是减轻放射性损伤炎症反应和促进组织修复的潜在策略。

## 3 巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤中的研究现状

在临床前期研究中,靶向巨噬细胞的疗法已经显示出良好的效果。例如,调节巨噬细胞的极化状态,可以显著改善肿瘤微环境,增强抗肿瘤免疫反应<sup>[15]</sup>,以及调节巨噬细胞极化可以改善放射性肺损伤的预后,这提示巨噬细胞作为放射性损伤后的潜在治疗靶点,具有重要的临床应用前景<sup>[16]</sup>。

**3.1 直接调控巨噬细胞的疗法** 主要是通过特定的分子靶点来调节巨噬细胞的功能,以达到治疗效果。放射性损伤通常伴随过度的炎症反应,而巨噬细胞作为关键的免疫调节细胞,可以通过调控其极化平衡来减轻这些损伤。

**3.1.1 CC 趋化因子受体 2(CCR2)、分化簇 80**

(CD80)和分化簇 86(CD86) CCR2 可引导巨噬细胞向损伤组织募集及炎症浸润<sup>[17]</sup>, CD80 和 CD86 为巨噬细胞表面共刺激分子, 被视为 M1 型巨噬细胞的标志物之一<sup>[18]</sup>。其中靶向 CCR2 有助于降低巨噬细胞在损伤部位的聚集与炎症, 靶向 CD80/CD86 则可降低 M1 型巨噬细胞比例, 增加 M2 型巨噬细胞标志蛋白, 促进巨噬细胞由促炎向修复转化<sup>[19]</sup>。有学者通过靶向 CD80 实现了促炎巨噬细胞比例的减少, 并成功减轻了类风湿关节炎和牙周炎的损伤<sup>[20]</sup>, 表明这些巨噬细胞靶点用于损伤修复的巨大潜力, 然而, 目前其用于放射性损伤治疗的基础或临床数据还较少。CCR2 靶向干预可用于早期减少巨噬细胞异常浸润, CD80/CD86 比值可直接调控促炎和修复表型的平衡, 在未来放射性损伤的精准治疗中具有巨大应用潜力。

**3.1.2 细胞分化抗原 206(CD206)和细胞分化抗原 163(CD163)** CD206 和 CD163 为 M2 型巨噬细胞的特异性标志物。CD206 为甘露糖受体, 参与识别甘露糖残基、调控抗炎及修复过程<sup>[21]</sup>; CD163 是血红蛋白-血红珠蛋白复合物清除受体, 参与抗炎、组织修复与基质重塑<sup>[22]</sup>。CD206<sup>+</sup> 巨噬细胞可与成纤维细胞互动, 促进伤口纤维化和修复, 选择性清除 CD206<sup>+</sup> 巨噬细胞会延长炎症, 延迟愈合<sup>[23]</sup>。CD163 则以同样的机制发挥促愈合作用<sup>[24]</sup>。

**3.1.3 Mer 酪氨酸激酶(MerTK)** MerTK 在巨噬细胞中呈高度表达, 其通过识别凋亡细胞磷脂酰丝氨酸来介导巨噬细胞的吞噬作用<sup>[25]</sup>。一项针对心肌梗死的研究表明, 巨噬细胞 MerTK 缺失导致 TGF- $\beta$  等促修复细胞因子分泌减少, 死亡细胞清除受损, 梗死面积增大、心功能下降<sup>[26]</sup>。表明靶向 MerTK 在巨噬细胞损伤治疗中的重要作用。然而, MerTK 同样在放射性损伤背景下缺乏相关的研究。

**3.1.4 CSF1R** CSF1R 通过结合其配体 CSF1R/IL-34 调控巨噬细胞的募集和极化, 对巨噬细胞系前体和组织巨噬细胞的生存和增殖具有重要作用。目前靶向巨噬细胞 CSF1R 治疗放射性损伤已有不少研究。(1)在唾液腺损伤上, 唾液腺巨噬细胞发育依赖于 CSF1R, 抗 CSF1R 处理会导致小鼠巨噬细胞显著受损, 损伤细胞清除及修复受到干扰, 加重辐射后唾液腺受损<sup>[27]</sup>。(2)在肺纤维化治疗上, 施加 CSF1R 抗体可清除组织浸润的巨噬细胞, 有效抑制放射性肺纤维化<sup>[28]</sup>。(3)在脑瘤放疗上, 一项动物实验表明 CSF1R 抑制剂 PLX5622 可抑制脑内巨噬细胞的聚集, 减轻了脑瘤放疗带来的认知损伤<sup>[29]</sup>。表明 CSF1R 可作为放射性损伤治疗的高效靶点, 但其主要通过减少巨噬细胞的方式发挥抗炎抗纤维化的双向作用, 因此在实际治疗中需精准了解损伤部位的免疫微环境和修复阶段, 防止死亡细胞堆积或修复延迟带来的二次损伤。CSF1R 同样可与其他靶点联合实现精准治疗, 相比于 CD206<sup>+</sup>/CD163<sup>+</sup>, CD206<sup>-</sup>/CD163<sup>-</sup> 巨

噬细胞对 CSF1R 抑制更敏感<sup>[27]</sup>, 可通过该方式特异性抑制 M2 巨噬细胞。但目前多靶点联用研究相对较少, 且人体研究缺乏, 后续仍需进一步探索。

**3.1.5 PPAR $\gamma$**  PPAR $\gamma$  是一种核受体转录因子, 通过结合 PPAR- $\gamma$  响应元件调控下游基因表达, 主要介导脂质代谢、炎症反应和巨噬细胞极化<sup>[30]</sup>。PPAR- $\gamma$  在巨噬细胞中表达, 可根据微环境中促炎或抗炎信号调节巨噬细胞极化, 活化的 PPAR- $\gamma$  主要抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子表达, 并促使巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[31]</sup>。有学者设计了一种树枝状石墨烯纳米星, 可连接 PPAR $\gamma$  激动剂, 并特异性靶向巨噬细胞, 有效促进其由 M1 型向 M2 型转变, 减少了慢性肝病肝损伤<sup>[30]</sup>。在放射性损伤上, 较早的研究发现 PPAR $\gamma$  激动剂可通过减轻炎症来缓解放射性损伤<sup>[32]</sup>, 然而该效应在巨噬细胞中具体如何体现仍未明确, 未来的研究应进一步探讨这一机制, 以开发特异性靶向巨噬细胞 PPAR $\gamma$  的放射性损伤治疗药物。

**3.2 间接调控巨噬细胞的疗法** 间接调控巨噬细胞的疗法主要是通过调节其微环境、干预信号通路或调控免疫网络, 来改善放射性损伤引发的炎症反应和促进组织修复。这类疗法通过多种生物调控机制间接影响巨噬细胞的激活状态、分化方向及其在放射性损伤组织中的功能, 从而在放射治疗不良反应管理、组织修复及慢性辐射损伤防治中发挥重要作用。

**3.2.1 细胞因子和趋化因子的调控** 细胞因子和趋化因子是调节巨噬细胞功能的关键分子<sup>[33]</sup>。在放射性损伤中, 巨噬细胞的激活方向通常偏向 M1 型, 导致促炎反应加剧, 从而加重组织损伤。通过调控特定细胞因子或趋化因子的水平, 可以改变巨噬细胞的极化状态, 进而减轻炎症反应<sup>[32]</sup>。如通过抑制趋化因子 2 来抑制巨噬细胞 M1 极化, 可缓解小鼠放射性肺损伤<sup>[33]</sup>。在放射性损伤的干预中, 对 IL-10、IL-4 和 TGF- $\beta$  等抗炎性细胞因子进行调节, 对缓解放射性肠炎和放射性肺损伤、促进组织的再生和修复具有潜力。

**3.2.2 信号传导通路的靶向调控** 通过靶向巨噬细胞相关的信号传导通路, 可以间接调控其在放射性损伤中的作用。例如, 胱天蛋白酶募集域家族成员 9 基因信号通路<sup>[34]</sup>、Toll 样受体家族<sup>[35]</sup> 和 NF- $\kappa$ B 通路<sup>[36]</sup> 在巨噬细胞促炎反应中发挥着关键作用。此外, 干预 PI3K/Akt/mTOR 信号通路也已被证实能够减轻放射性损伤的程度<sup>[37]</sup>, 提示该通路在巨噬细胞的存活和激活中起着重要作用。

**3.2.3 代谢调控** 巨噬细胞的代谢状态与其极化及功能密切相关, M1 型主要依赖糖酵解, 产酮酸、乳酸等以维持促炎反应, M2 型则更多依赖脂肪酸氧化和氧化磷酸化以支持修复、抗炎功能<sup>[38]</sup>。如二甲双胍通过靶向 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\gamma$  轴, 激活 AMPK 通路和 PPARs 通路, 促进脂肪酸氧化和氧化磷酸化, 推

动 M2 极化,促进大鼠坐骨神经损伤模型的周围神经再生<sup>[37]</sup>。该策略的优势在于代谢通路作为核心开关可同时影响巨噬细胞的多种功能(清除、修复、分泌)。但目前针对放射性损伤的场景研究较少,此外,代谢调控的一个特点是可能带来全身代谢扰动<sup>[38]</sup>,后续临床研究需特别注意该策略的安全性。

**3.2.4 表观遗传调控** 巨噬细胞的功能还受到表观遗传修饰的影响<sup>[39]</sup>。在放射性损伤中,DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等表观遗传修饰通过调控巨噬细胞的基因表达,进而影响其极化状态和功能。如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可以抑制巨噬细胞向 M2 型的极化,促进其向 M1 型的转变<sup>[39]</sup>,从而增强巨噬细胞在放射损伤组织中的清除能力。在放射性损伤模型中,HDAC 抑制剂可有效减轻炎症反应并促进组织修复。此外,DNA 甲基转移酶抑制剂通过调节基因的甲基化状态,可以改变巨噬细胞的极化方向<sup>[40]</sup>,从而降低其在放射性损伤中的促炎作用。

### 3.3 巨噬细胞靶向疗法新进展

#### 3.3.1 纳米技术

**3.3.1.1 巨噬细胞靶向纳米递送系统** 纳米颗粒(NPs)可将药物、siRNA、miRNA 及其他调控分子定向递送至巨噬细胞,通过改变其生物学功能以重塑其极化状态<sup>[41]</sup>。例如活化的 M1 型巨噬细胞表面通常也会高表达甘露糖受体 CD206,有学者使用甘露糖修饰的纳米多功能聚合物包裹抗炎药物羟氯喹,该 NPs 特异性地靶向 M1 巨噬细胞,降低了其促炎因子的释放,并使 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型<sup>[41]</sup>。由于巨噬细胞通常在损伤组织和炎症区域中富集,且具备较强的吞噬能力<sup>[42]</sup>,因此采用 NPs 递送的方式进行巨噬细胞靶向组织修复也是其天然的优势。例如在心肌梗死治疗中,将负载了 miRNA-21 的 NPs 靶向递送至心脏 M1 巨噬细胞,其可下调 TNF- $\alpha$  和 iNOS 的表达,增加血管生成,减少凋亡细胞,从而加速心脏损伤愈合<sup>[43]</sup>。

但目前针对纳米技术的研究多集中于肿瘤免疫和炎症修复,在放射性损伤中的应用还未见报道,不过现有在组织损伤,炎症修复中的研究与应用也表明纳米递送技术对于巨噬细胞靶向疗法治疗放射性损伤的可行性与优势。

**3.3.1.2 纳米技术新进展** 金纳米颗粒(AuNPs)由于其优异的生物相容性与化学稳定性,易被单核吞噬系统识别和摄取,尤其适合于靶向巨噬细胞的药物递送<sup>[44]</sup>。例如 IL-4 修饰的 AuNPs 可通过局部注射和巨噬细胞招募的方式,被摄取进入巨噬细胞,通过激活 JAK/STAT 通路促进 M2 型极化<sup>[42]</sup>。除此之外,AuNPs 还可通过调节细胞氧化还原状态<sup>[43]</sup>、NF- $\kappa$ B/MAPK 信号通路<sup>[44]</sup>等多种机制和途径促进 M1/M2 型极化之间的转化。更重要的是,AuNPs 具有精确调控的物理化学性质,从而影响其与巨噬细胞的

相互作用。如较小的 AuNPs(10 nm,20 nm)可促进巨噬细胞 M1 型极化,而较大的 AuNPs(50 nm)可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进巨噬细胞 M2 型极化<sup>[44]</sup>。因此,AuNPs 在巨噬细胞靶向治疗中具有良好的操控性,其多途径调节特点也带给它良好的拓展性。

纳米技术除了直接干预巨噬细胞的极化,也可间接地作为探针用于监测巨噬细胞的状态,为放射性损伤的治疗时机和治疗后效果评估提供参考。纳米探针通过特异性靶向并响应巨噬细胞的不同极化状态,并将这种生物学信号转换为可探测的物理信号,从而实现对其极化状态的实时、无创、高灵敏度监测<sup>[45]</sup>。要实现这一过程需要做到 2 点,一是特异性靶向,如 NRP@M-PHCQ 探针,其聚合物微粒含有甘露糖,能直接靶向 M2 型巨噬细胞,实现长期动态监测巨噬细胞在早期肿瘤转移中的作用;微环境信号响应则通过一种间接的方式靶向巨噬细胞,如活化的 M1 型巨噬细胞会产生高水平的 NO,RAN1 和 USPIO@OMG 探针则通过响应 NO 特异性地报告 M1 型巨噬细胞的存在与活动<sup>[46]</sup>。二是生物信号的检测,目前主要采用发光法和磁共振成像,如前述 RAN1 探针采用余辉发光,先用外部光源储能,再缓慢释放光能<sup>[45]</sup>,避免了实时荧光激发的背景干扰;USPIO@OMG 则是一种顺磁性纳米粒子,通过改变核磁共振 T1、T2 弛豫时间以实现磁共振成像检测<sup>[47]</sup>。

虽然目前纳米技术在放射性损伤中的应用相关报道较少见,但该技术在其他组织损伤、炎症修复中的理念可直接借鉴至放射性损伤治疗,即通过纳米载体定向调控受损组织中巨噬细胞的 M1/M2 平衡,从而在早期减轻促炎、后期抑制纤维化。后续可重点探索纳米载体在放射损伤模型中巨噬细胞的定向摄取效率、极化调控效率、损伤修复与纤维化抑制效果,同时也可针对放射性损伤进一步开发 AuNPs 和纳米探针监测技术。

#### 3.3.2 基因编辑

**3.3.2.1 免疫炎症相关基因** 基因编辑技术主要通过关键靶基因的敲除或激活介入巨噬细胞极化,其中大部分是直接针对其免疫炎症功能基因实现的,如利用 CRISPR-Cas9 系统敲除肿瘤相关巨噬细胞的 PIK3CG 可实现其稳定的 M1 型极化<sup>[47]</sup>,敲低 MDM2 可显著抑制 M1 型巨噬细胞中的 iNOS/NO 通路,从而干预其促炎极化<sup>[48]</sup>,参与炎症疾病的 PAR2 敲除则通过 NLRP3/IL-1 $\beta$  和 NO/iNOS 信号通路促使巨噬细胞极化为 M2 型,并减少促炎因子的释放<sup>[49]</sup>。

**3.3.2.2 极化状态的稳定化与灵活化** LIU 等<sup>[50]</sup>对小鼠骨髓来源巨噬细胞的研究表明,极化后的巨噬细胞在改变环境刺激后,几乎可以完全重新极化(M1 $\rightarrow$ M2 或 M2 $\rightarrow$ M1),说明巨噬细胞的极化并不是一种绝对稳定的状态。有研究也表明巨噬细胞极化状态具有相当的可塑性,会根据微环境信号不断调整发生改

变<sup>[47]</sup>。因此,稳定巨噬细胞极化状态使其不随外部环境而改变对于放射性组织损伤治疗至关重要。采用基因编辑技术对关键靶基因的调控可以实现巨噬细胞的稳定化极化<sup>[45]</sup>。极化的过度稳定可能与环境产生兼容性冲突,不利于损伤修复的灵活调整。因此,根据损伤修复不同阶段灵活调整巨噬细胞极化方向同样重要。

代谢和表观遗传调控作为生物功能调控的上游途径,具有快速响应环境改变的优势,可为巨噬细胞极化方向时序性调控提供许多策略。如乳酸与 GPR81 结合后可下调 cAMP<sup>[48]</sup>,可通过基因编辑技术将 cAMP 应答元件嵌入极化调节基因启动子,根据炎症的乳酸代谢水平及时且灵活调控巨噬细胞极化状态,在放射性损伤中则可以构建反向调控系统,即早期促炎水平过高时,促进部分巨噬细胞向 M2 极化,晚期纤维化水平过高时,促进部分巨噬细胞向 M1 极化。表观遗传调控则可通过相似的方式实现实时的响应与调控。

**3.3.2.3 编辑元件递送** 由于巨噬细胞在体内分布广泛、异质性高,目前将编辑元件安全、有效地送入特定损伤部位巨噬细胞仍具有挑战。可结合纳米技术实现这一过程。例如,有研究采用细菌原生质体衍生外泌体改造的纳米囊泡靶向巨噬细胞,该囊泡用 pH 响应的 PEG 偶联磷脂衍生物修饰,同时包括了细菌 CpG DNA 片段,以实现靶向损伤部位巨噬细胞,该方法将 CRISPR-Cas9 工具送入巨噬细胞,敲除 PI3K $\gamma$  和 RICTOR,成功实现 M1 稳定极化状态<sup>[7,45]</sup>。纳米递送技术可增强巨噬细胞递送效率,同时细菌质膜衍生外泌体也具有规模化临床生产潜力。

**3.3.2.4 基因编辑巨噬细胞靶向疗法策略** 目前基因编辑巨噬细胞靶向疗法主要集中于肿瘤治疗,尚无用于放射性损伤的研究。对于其治疗放射性损伤的策略,应先于或同步于放射损伤将编辑后巨噬细胞导入损伤组织,并在损伤部位发挥双重作用:早期以 M1 型清除坏死细胞和微生物、晚期转换为 M2 型以促进组织修复,并避免纤维化,对于过度炎症或过度纤维化的状态,则可采用根据微环境灵活调控的策略反向极化。同时,在导入编辑细胞后需及时监测巨噬细胞在体内的极化状态、功能变化以评估编辑和治疗效果。

**3.3.3 CAR-巨噬细胞(CAR-M)** CAR 是一种嵌合抗原受体,最早用于改造免疫细胞以靶向肿瘤细胞用于治疗癌症<sup>[51]</sup>。由于 CAR-T 在实体瘤治疗中的劣势,随后将巨噬细胞改造以形成 CAR-M,巨噬细胞具有天然的组织浸润、吞噬与抗原提呈特性,因此在以实体组织损伤为主的放射性损伤治疗中具有优势<sup>[52]</sup>。

CAR 最主要的作用是增强免疫细胞对靶细胞的靶向能力,如 CAR-M 可识别胰腺癌表达的 c-MET,增强巨噬细胞对其靶向能力,相比于未改造的巨噬细胞,其吞噬杀伤能力显著提升<sup>[53]</sup>,且由于精准的靶向

性,未观察到对其他组织明显的损伤作用。有研究表明 CAR-M 具有很好的安全性<sup>[54]</sup>。在非肿瘤靶标方面,有学者构建了识别凋亡细胞 CD47 的 CAR-M,增强了巨噬细胞吞噬坏死细胞的能力<sup>[55]</sup>。对于 CAR 在巨噬细胞极化亚型中的作用,一项针对实体瘤的研究表明,诱导 M1 极化后,CAR-M 的吞噬率可由 6.75% 提升至 11.70%<sup>[48]</sup>。基于双信号构建的 CAR-M 在提升靶向能力的同时还能促使自身极化为 M1 型<sup>[49]</sup>。这些研究虽未明确 CAR 分别对 M1 型和 M2 型巨噬细胞功能有何影响,但可看出 CAR 与巨噬细胞极化间存在交互作用。

因此,CAR 改造可通过增强靶向能力和功能效应使巨噬细胞更具定向性、持久性及功能性,进而促进巨噬细胞靶向疗法的疗效。然而目前依然有一些空白亟待解决。首先,CAR 对巨噬细胞极化亚型的功能影响研究较少,其是否可分别增强 M1 型清除能力和 M2 型修复能力还有待于明确。其次,目前尚无专门针对放射性损伤的特异性抗原,与具有特异性靶标的肿瘤相比可能会增加误伤正常组织的风险,一些在辐射后升高的标志物如周期素依赖性激酶抑制因子 1A(CDKN1A)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、钙网蛋白<sup>[56]</sup>可作为候选抗原。

**3.3.4 巨噬细胞重编程技术** 抗血管生成药物可将肿瘤相关巨噬细胞从促肿瘤的 M2 型重编程为抗肿瘤的 M1 型<sup>[50]</sup>。这一策略有望应用于放射性损伤治疗,调控巨噬细胞极化,调节炎症与修复过程。此外,训练免疫机制通过诱导巨噬细胞产生免疫记忆,预先塑造其促修复的反应模式<sup>[57]</sup>。这种预处理可使巨噬细胞在辐射暴露后,以更高效率的抗炎修复表型参与损伤应答,为放射性损伤的预防性干预开辟了新路径。

**3.3.5 外泌体介导的巨噬细胞功能调控策略** 在巨噬细胞靶向疗法框架下,外泌体作为细胞间通讯的核心载体展现出独特优势。这类纳米级膜泡可装载源自特定功能巨噬细胞的生物活性分子(如抗炎细胞因子、修复相关 miRNA),通过体液循环精准递送并调控损伤组织微环境。例如,针对放射性肺损伤中活性氧引发的氧化应激级联反应<sup>[3]</sup>,外泌体可设计为抗氧化因子的递送平台,直接中和过量自由基以减轻肺泡上皮细胞损伤,间接降低 M1 型巨噬细胞的过度激活。

**3.3.6 新型疗法组合策略** 结合上述近几年的新型疗法,可以构建组合治疗思路。即利用纳米递送系统实现巨噬细胞基因编辑,建立稳定的极化状态,并通过 CAR 改造进一步增强巨噬细胞的靶向性和功能效应。在时间窗控制上,在放射损伤早期主要采用 M1 清除,后期转为 M2 修复,在过度炎症或纤维化时则反向调控巨噬细胞极化方向。纳米探针可用于监测极化状态,为疗法设计、干预时机把握提供依据。目前专门面向放射性损伤的巨噬细胞靶向疗法研究依

然较少,后续需进一步开展基础和临床试验明确具体效应,剂量/输注策略。实际临床应用中则应注意时序选择和极化平衡控制。

#### 4 与经典放射防护药物的对比

经典放射防护及损伤治疗药物主要有自由基清除剂(如氨磷汀)和造血刺激剂[如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)]2类。其中氨磷汀通过巯醇基团清除自由基、减少氧化损伤,主要用于放射前保护,但其剂量窗窄、毒性大,多用于肿瘤放疗相关损伤,而非典型大剂量全身照射造成的损伤<sup>[58]</sup>。G-CSF和GM-CSF则用于意外辐射暴露,通过促进造血细胞再生抑制白细胞减少<sup>[59]</sup>,促进损伤后恢复。氨磷汀主要作用于损伤前或即时保护,G-CSF和GM-CSF则局限于骨髓系统,对其他组织层面的修复干预较弱。因此,经典放射防护药物仅局限于保护和恢复,相比之下,巨噬细胞靶向疗法可在“炎症-修复-纤维化”整个时间轴上发挥作用,同时实现精准介入,从而影响最终修复质量或纤维化程度,实现治疗的提升与差异化。然而巨噬细胞靶向疗法治疗放射性损伤的优势还有待于进一步探索。

#### 5 巨噬细胞靶向疗法临床转化挑战

目前巨噬细胞靶向疗法治疗放射性损伤的临床研究较少,临床效果依然有待于探索。其临床转化需关注以下几点。

**5.1 递送效率** 载体靶向巨噬细胞在肿瘤治疗中的研究,表明其可行性较高。一方面,纳米药物系统可通过调控载体尺寸、形状、表面电荷等增强与巨噬细胞的互作<sup>[60]</sup>,另一方面,放射性治疗可显著增加治疗部位巨噬细胞的聚集,从而增加纳米颗粒的摄取<sup>[61]</sup>。然而,巨噬细胞靶向疗法的临床转化还面临着如下挑战。首先,放射性损伤引起的组织微环境与普通炎症有差异,其巨噬细胞招募、活化状态、浸润机制也可能不同<sup>[21]</sup>,修饰巨噬细胞或药物颗粒可能遭遇更强的功能失活或吞噬清除。其次,多数纳米平台通过识别 Scavenger 受体(如 CD68、MARCO、CD204)或吞噬特异性实现靶向,但并不能区分放射性损伤处巨噬细胞与其他巨噬细胞,外来药物载体可能被循环巨噬细胞或其他组织巨噬系统(肝、脾巨噬细胞)优先摄取<sup>[62]</sup>,导致有效递送剂量下降,过度摄取也可能使正常器官巨噬细胞功能受累。同样,在体外对巨噬细胞进行 CAR 修饰再回输至体内,如何实现其特异性靶向放射性损伤部位也是一项挑战。因此,进一步寻找放射性损伤特异生物标志物以实现靶向引导或许是一个有潜力的探索途径。

**5.2 安全性** 外源载体被巨噬细胞吞噬后在内体-溶酶体中积累,可能影响巨噬细胞自身功能或诱发细胞凋亡。如黑磷纳米片(BPNS)作为载体被巨噬细胞吞噬后引发溶酶体蓄积,内化的 BPNS 诱导线粒体功能障碍,启动自噬,而聚乙二醇化 BPNS 则减轻了这一

毒性效应<sup>[63]</sup>。实体瘤治疗的 Sarah 纳米颗粒在高剂量下被巨噬细胞吞噬后则会促进自身炎症因子分泌并降低存活率<sup>[64]</sup>。这些研究突出了临床转化中,进行载体修饰,优化施用剂量,制定监管指南的重要性,以尽量减少靶向载体相关的安全风险。此外,巨噬细胞极化状态在放射性损伤治疗中呈动态变化,因此载体作用时间点、极化状态、剂量、持续时间都必须精准调控。同时也要注意巨噬细胞在体内的迁移定位,如在针对过度炎症的治疗中,应避免载体被肝、肾等组织优先摄取,使非目标位置 M2 巨噬细胞过度活化,增加肝/肾纤维化风险。

**5.3 长期随访证据** 目前巨噬细胞靶向疗法研究主要集中于肿瘤、纤维化、肝病等,对放射性损伤应用尚处早期阶段,很多动物实验也仅限于机制探索<sup>[65]</sup>,非治疗研究。其他疾病临床研究的方案及成果可为放射性损伤提供一定借鉴,目前这些研究多数主要报告短期的生物标志物改变,但放射性损伤修复期可持续数月至数年,常伴有晚期并发<sup>[66]</sup>,时长甚至可达几十年,因此,后续应开展长期随访的随机对照研究,以明确长期疗效,以及是否改变免疫稳态、是否存在晚期免疫或肿瘤风险和是否需重复给药。

监测指标上,需完善监测体系,明确监测终点,包括促炎因子、抗炎因子、巨噬细胞极化状态、组织损伤特异性标志物,以及 CDKN1A<sup>[54]</sup>和 HMGB1<sup>[55]</sup>等放射损伤标志物。除此之外,还需建立影像学指标,以评估组织炎症、修复和纤维化状态,实现临床应用转化。

#### 6 小结

巨噬细胞在放射性损伤修复中发挥着关键作用,调节其表型和功能有望成为一种有效的治疗策略。尽管目前巨噬细胞靶向疗法仍处于临床前研究阶段,但已有大量证据表明,该疗法在减轻放射性损伤和促进组织修复方面具有显著潜力。随着技术的不断进步和对其作用机制的深入理解,未来这一疗法有望成为放射性损伤管理的重要组成部分。

综上所述,巨噬细胞靶向疗法在放射性损伤治疗中展现出了良好的前景,但其广泛应用仍需要更多的研究和跨学科的合作,以推动这一领域的发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 何槿宸:文献检索,初稿撰写;王昱媛:初稿撰写,修改稿件;吴奇:科学问题提出,文章审阅,质量把控。

#### 参考文献

- [1] SIMMAN R, BACH K, ABBAS F, et al. Management of radiation-induced tissue injuries: a review of current treatment strategies[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023, 11(6): e5043.
- [2] VASILEVSKA J, CHENG P F, LEHMANN J, et al. Monitoring melanoma patients on treat-

- ment reveals a distinct macrophage population driving targeted therapy resistance[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7):101611.
- [3] 李营歌, 宋启斌, 姚颀, 等. 抗氧化治疗在放射性肺损伤中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(09):579-582.
- [4] 陈朦朦, 王洪涛, 张天, 等. 肿瘤放疗诊断与操作编码分析[J]. *现代医院*, 2025, 25(02):206-208.
- [5] 赵晓叶, 郎静芳, 郝丽霞, 等. 护理干预对乳腺癌患者调强放射治疗肩、肘关节功能、皮肤损伤和生活质量的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(16):2533-2536.
- [6] 薛丹, 沈秀, 徐文清. 辐射损伤防护药物的研究进展 [D], 2012.
- [7] SHAO Y, HAN S, HOU Z, et al. Tumor-associated macrophages within the immunological milieu: an emerging focal point for therapeutic intervention [J]. *Heliyon*, 2024, 10(17):e36839.
- [8] TRAN N, MILLS E L. Redox regulation of macrophages[J]. *Redox Biol*, 2024, 72:103123.
- [9] YAMAGA S, MURAO A, ZHOU M, et al. Radiation-induced eCIRP impairs macrophage bacterial phagocytosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 116(5):1072-1079.
- [10] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):356.
- [11] ORONSKY B, GOYAL S, KIM M M, et al. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(3):771-778.
- [12] TOOBIAN D, GHOSH P, KATKAR G D. Parsing the role of PPARs in macrophage processes[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:783780.
- [13] LIU F, XU X, SUN T. Vascular endothelial growth factor accelerates healing of foot ulcers in diabetic rats via promoting M2 macrophage polarization [J]. *Diabet Med*, 2024, 41(9):e15388.
- [14] FLECHSIG P, DADRICH M, BICKELHAUPT S, et al. LY2109761 attenuates radiation-induced pulmonary murine fibrosis via reversal of TGF- $\beta$  and BMP-associated proinflammatory and proangiogenic signals[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(13):3616-27.
- [15] CHEN S, ZHANG P, ZHU G, et al. Targeting GSDME-mediated macrophage polarization for enhanced antitumor immunity in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(12):1505-21.
- [16] ZHOU X, CHEN B, ZHANG Z, et al. Crosstalk between tumor-associated macrophages and MicroRNAs: a key role in tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13258.
- [17] GUO S, ZHANG Q, GUO Y, et al. The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1497026.
- [18] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor Microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6995.
- [19] CUTOLO M, SOLDANO S, GOTELLI E, et al. CTLA4-Ig treatment induces M1-M2 shift in cultured monocyte-derived macrophages from healthy subjects and rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):306.
- [20] YANG J, ZHANG H, WANG W, et al. CD80 antibody and MTX co-engineered extracellular vesicles targets CD80(+) macrophages to suppress inflammation and alleviate chronic inflammatory diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20:6379-6398.
- [21] GROVES A M, MISRA R, CLAIR G, et al. Influence of the irradiated pulmonary microenvironment on macrophage and T cell dynamics [J]. *Radiother Oncol*, 2023, 183:109543.
- [22] HONDA A, KOIKE H, DOHI T, et al. CD206<sup>+</sup> macrophages facilitate wound healing through interactions with Gpnmb(hi) fibroblasts[J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(14):3679-3704.
- [23] VAN ELSAS M J, LABRIE C, ETZERODT A, et al. Invasive margin tissue-resident macrophages of high CD163 expression impede responses to T cell-based immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3):e006433.
- [24] FERREIRA D W, ULECIA-MORÓN C, ALVARADO-VÁZQUEZ P A, et al. CD163 overexpression using a macrophage-directed gene therapy approach improves wound healing in ex vivo and in vivo human skin models[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(1):151862.
- [25] LAHEY K C, GADIYAR V, HILL A, et al. Mertk: an emerging target in cancer biology and immuno-oncology[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2022, 368:35-59.

- [26] DEBERGE M, YEAP X Y, DEHN S, et al. MerTK cleavage on resident cardiac macrophages compromises repair after myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2017, 121(8):930-940.
- [27] MCKENDRICK J G, JONES G R, ELDER S S, et al. CSF1R-dependent macrophages in the salivary gland are essential for epithelial regeneration after radiation-induced injury[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(89):eadd4374.
- [28] MEZIANI L, MONDINI M, PETIT B, et al. CSF1R inhibition prevents radiation pulmonary fibrosis by depletion of interstitial macrophages[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3):1702120.
- [29] FENG X, JOPSON T D, PALADINI M S, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor blockade prevents fractionated whole-brain irradiation-induced memory deficits[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):215.
- [30] MORENO-LANCETA A, MEDRANO-BOSCH M, SIMÓN-CODINA B, et al. PPAR- $\gamma$  agonist GW1929 targeted to macrophages with dendrimer-graphene nanostars reduces liver fibrosis and inflammation[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1452.
- [31] XIA J, XIONG W, YANG C, et al. Swertianin Suppresses M1 macrophage polarization and inflammation in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via PPAR $\gamma$  Activation[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(6):693.
- [32] MANGONI M, SOTTILI M, GERINI C, et al. A PPAR-gamma agonist protects from radiation-induced intestinal toxicity[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(2):218-226.
- [33] NI J, GUO T, ZHOU Y, et al. STING signaling activation modulates macrophage polarization via CCL2 in radiation-induced lung injury[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):590.
- [34] 蒋硕, 薄亮, 杜喜浩, 等. 胱天蛋白 9 基因信号通路在大气 PM<sub>2.5</sub> 促发巨噬细胞损伤中的作用[J]. *环境与职业医学*, 2017, 34(05):398-402.
- [35] FISCH D, ZHANG T, SUN H, et al. Molecular definition of the endogenous Toll-like receptor signalling pathways [J]. *Nature*, 2024, 631(8021):635-644.
- [36] CHEN D P, WANG J C, LIU Z Y, et al. miR-Nome targeting NF- $\kappa$ B signaling orchestrates macrophage-triggered cancer metastasis and recurrence [J]. *Mol Ther*, 2024, 32(4):1110-1124.
- [37] QIU H, SHAO Z, WEN X, et al. HMGB1/TREM2 positive feedback loop drives the development of radioresistance and immune escape of glioblastoma by regulating TLR4/Akt signaling [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):688.
- [38] LI M, YANG Y, XIONG L, et al. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):80.
- [39] ZHONG Y, HUANG T, HUANG J, et al. The HDAC10 instructs macrophage M2 program via deacetylation of STAT 3 and promotes allergic airway inflammation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(11):3568-3581.
- [40] HOU Y, SHI J, GUO Y, et al. DNMT1 regulates polarization of macrophage-induced intervertebral disc degeneration by modulating SIRT6 expression and promoting pyroptosis in vivo[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(10):4288-4303.
- [41] FANG H, SHA Y, YANG L, et al. Macrophage-targeted hydroxychloroquine nanotherapeutics for rheumatoid arthritis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(7):8824-8837.
- [42] RAIMONDO T M, MOONEY D J. Functional muscle recovery with nanoparticle-directed M2 macrophage polarization in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(42):10648-10653.
- [43] KIM H S, LEE S, LEE D Y. Aurozyme: a revolutionary nanozyme in colitis, switching peroxidase-like to catalase-like activity [J]. *Small*, 2023, 19(41):e2302331.
- [44] PEILIN W, YING P, RENYUAN W, et al. Size-dependent gold nanoparticles induce macrophage M2 polarization and promote intracellular clearance of *Staphylococcus aureus* to alleviate tissue infection[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21:100700.
- [45] LIU Y, TENG L, LYU Y, et al. Ratiometric afterglow luminescent nanoplatform enables reliable quantification and molecular imaging[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):2216.
- [46] LIU X, WANG M, JIANG Y, et al. Magnetic resonance imaging nanoprobe quantifies nitric oxide for evaluating M1/M2 macrophage polarization and prognosis of cancer treatments[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24):24854-24866.
- [47] ZHAO M, CHENG X, SHAO P, et al. Bacterial protoplast-derived nanovesicles carrying CRISPR-Cas9 tools re-educate tumor-associated macro-

- phages for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):950.
- [48] WU K K, XU X, WU M, et al. MDM2 induces pro-inflammatory and glycolytic responses in M1 macrophages by integrating iNOS-nitric oxide and HIF-1 $\alpha$  pathways in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):8624.
- [49] ZHUO X, WU Y, FU X, et al. Genome editing of PAR2 through targeted delivery of CRISPR-Cas9 system for alleviating acute lung inflammation via ERK/NLRP3/IL-1 $\beta$  and NO/iNOS signalling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3):1441-1456.
- [50] LIU S X, GUSTAFSON H H, JACKSON D L, et al. Trajectory analysis quantifies transcriptional plasticity during macrophage polarization [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12273.
- [51] MAALEJ K M, MERHI M, INCHAKALODY V P, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):20.
- [52] CHEN K, LIU M L, WANG J C, et al. CAR-macrophage versus CAR-T for solid tumors: The race between a rising star and a superstar [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(3):465-476.
- [53] ZHENG H, YANG X, HUANG N, et al. Chimeric antigen receptor macrophages targeting c-MET (CAR-M-c-MET) inhibit pancreatic cancer progression and improve cytotoxic chemotherapeutic efficacy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):270.
- [54] LU J, MA Y, LI Q, et al. CAR Macrophages: a promising novel immunotherapy for solid tumors and beyond [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1):86.
- [55] CHUANG S T, STEIN J B, NEVINS S, et al. Enhancing CAR macrophage efferocytosis via surface engineered lipid nanoparticles targeting LXR signaling [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(19):e2308377.
- [56] GAMEIRO S R, MALAMAS A S, BERNSTEIN M B, et al. Tumor cells surviving exposure to proton or photon radiation share a common immunogenic modulation signature, rendering them more sensitive to T cell-mediated killing [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1):120-130.
- [57] 刘圣, 王晨阳, 黄梦龄, 等. 训练免疫的产生机制及其对动脉粥样硬化的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(8):879-886.
- [58] JI L, CUI P, ZHOU S, et al. Advances of amifostine in radiation protection: administration and delivery [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(11):5383-5395.
- [59] HU D, ZHANG Y, CAO R, et al. The protective effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor against radiation-induced lung injury [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6):2440-2459.
- [60] LIU H, LV H, DUAN X, et al. Advancements in macrophage-targeted drug delivery for effective disease management [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:6915-6940.
- [61] MILLER M A, CHANDRA R, CUCCARESE M F, et al. Radiation therapy primes tumors for nanotherapeutic delivery via macrophage-mediated vascular bursts [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(392):eaa10225.
- [62] LI J, WANG H. Selective organ targeting nanoparticles: from design to clinical translation [J]. *Nanoscale Horiz*, 2023, 8(9):1155-1173.
- [63] DENG S, ZHAO Q, LIU D, et al. Black phosphorus nanosheets induce autophagy dysfunction by a size- and surface modification-related impairment of lysosomes in macrophages [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285:117073.
- [64] KRAUS S, ARBIB S, RUKENSTEIN P, et al. Macrophage responses to multicore encapsulated iron oxide nanoparticles for cancer therapy [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(4):3535-3550.
- [65] LIU G, CHEN Y, DAI S, et al. Targeting the NLRP3 in macrophages contributes to senescence cell clearance in radiation-induced skin injury [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):196.
- [66] FENDLER W, TOMASIK B, ATKINS K, et al. The clinician's guide to radiotherapy complications [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(1):16190.

(收稿日期:2025-09-05)

修回日期:2025-10-28)

(编辑:陈晶 李菲菲)