

## 中药多糖调控肿瘤微环境的研究进展

安香霖, 鲁金月, 董辉, 孟鑫\*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:** 肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展、转移等环节起到至关重要的作用。多种中药多糖通过调控肿瘤微环境而展现出抗肿瘤作用。从肿瘤微环境的各个组成部分如肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤免疫细胞、血管内皮细胞、细胞外基质出发, 阐述黄芪多糖、猪苓多糖、香菇多糖、车前子多糖、人参多糖、羊栖菜多糖和枸杞多糖对肿瘤微环境的调控作用, 为抗肿瘤中药多糖药物的研发提供参考。

**关键词:** 中药多糖; 肿瘤微环境; 抗肿瘤; 肿瘤相关成纤维细胞; 黄芪多糖; 枸杞多糖

**中图分类号:** R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)09 - 2142 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.042

## Research progress on traditional Chinese medicine polysaccharides in regulating tumor microenvironment

AN Xiang-lin, LU Jin-yue, DONG Hui, MENG Xin

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** The tumor microenvironment plays an important role in the occurrence, development, and metastasis of tumors. A variety of traditional Chinese medicine polysaccharides have anti-tumor effects by regulating the tumor microenvironment. Starting from various components of the tumor microenvironment, such as tumor-associated fibroblasts, tumor immune cells, vascular endothelial cells, and extracellular matrix, this paper describes the regulatory effects of astragalus polysaccharides, polyporus polysaccharides, lentinan, *Semen plantaginis* polysaccharides, ginseng polysaccharides, *Sargassum fusiforme* polysaccharides, and *Lycium barbarum* polysaccharides on the tumor microenvironment, which can provide reference for the research and development of anti-tumor traditional Chinese medicine polysaccharide drugs.

**Key words:** traditional Chinese medicine polysaccharides; tumor microenvironment; anti-tumor; tumor-associated fibroblast; astragalus polysaccharides; *Lycium barbarum* polysaccharides

肿瘤微环境是肿瘤细胞产生和生活的内环境, 由细胞外基质、基质细胞(免疫细胞、炎症细胞、周细胞等)和分泌的细胞因子构成<sup>[1-2]</sup>。肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展、转移等环节起到至关重要的作用, 而中药多糖对调控微环境有着巨大的优势。中药多糖是由多个单糖分子脱水聚合, 以糖苷键连接而成的大分子物质, 广泛存在于中药材中。研究发现中药多糖具有显著的抗肿瘤、抗病毒、调节免

疫等药理作用, 在临床中有着十分广阔的应用<sup>[3-4]</sup>。近年来借助体内外实验研究陆续发现多种中药多糖通过调控肿瘤微环境而展现出抗肿瘤作用, 促使人们对于中药多糖与肿瘤微环境的关系有了更深入的了解, 这对于肿瘤疾病的诊断、治疗和预后具有重要意义。本文从肿瘤微环境的各个组成部分如肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤免疫细胞、血管内皮细胞、细胞外基质出发, 阐述黄芪多糖、猪苓多糖、香菇

收稿日期: 2022-04-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703685); 中国博士后科学基金项目(2017M621319); 黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H056); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY18-021)

作者简介: 安香霖(1997—), 女, 硕士研究生, 从事中药药效物质与质量标准的研究。E-mail: axl20210303@126.com

\*通信作者: 孟鑫(1982—), 男, 副教授, 博士, 从事中药药效物质与质量标准的研究。E-mail: mengxin52309@163.com

多糖、车前子多糖、人参多糖、羊栖菜多糖和枸杞多糖对肿瘤微环境的调控作用,为抗肿瘤中药多糖药物的研发提供参考。

## 1 中药多糖对肿瘤相关成纤维细胞的调控

肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境的主要成分,主要来源于骨髓间充质干细胞的异常分化、增殖<sup>[5]</sup>。成纤维细胞活化因子、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白是肿瘤相关成纤维细胞活化的重要代表性物质<sup>[6]</sup>。而肿瘤相关成纤维细胞活化与肿瘤的生长发育、侵袭、转移密切相关<sup>[7]</sup>。有研究表明骨髓间充质干细胞在肿瘤微环境中稳定性较差,改变肿瘤微环境会诱导骨髓间充质干细胞异常分化成具有促瘤性、致瘤性作用的肿瘤相关成纤维细胞<sup>[8-9]</sup>。武有明等<sup>[10]</sup>发现 50 mg/L 黄芪多糖干预共同培养组(肺癌细胞 Lewis 与骨髓间充质干细胞共同培养体系) 3~7 d 可减慢骨髓间充质干细胞增殖速度,显著下调成纤维细胞活化因子和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的蛋白表达,从而抑制肿瘤相关成纤维细胞活化,达到抗肿瘤的目的。研究表明转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 能够激活肿瘤相关成纤维细胞活性,肿瘤相关成纤维细胞通过提高成纤维细胞活化因子表达促进小鼠移植瘤生长<sup>[11]</sup>。赵媛媛等<sup>[12]</sup>通过动物实验发现,连续 ip 黄芪多糖 (250 mg/kg) 21 d 可明显减少 TGF- $\beta 1$  蛋白表达,从而有效抑制裸鼠体内直肠癌移植瘤生长,发挥抗肿瘤作用。iv 黄芪多糖注射液联合放疗可明显改善消化道肿瘤患者和头颈部肿瘤(鼻咽癌、脑胶质瘤、脑转移癌、腺样囊性癌、上颌窦鳞癌)患者的临床症状<sup>[13-14]</sup>。可见中药多糖不仅可避免放疗不良反应多等问题,而且能有效抑制肿瘤进展,辅助增强放疗的治疗效果,提升患者生存质量,但黄芪多糖辅助治疗消化道肿瘤和头颈部肿瘤是否与抑制骨髓间充质干细胞异常分化成肿瘤相关成纤维细胞机制有关尚不明确,确切机制还需进一步深入研究。

## 2 中药多糖对肿瘤免疫细胞的调控

### 2.1 中药多糖对肿瘤相关巨噬细胞的调控

肿瘤相关巨噬细胞具有促肿瘤发展、免疫抑制等作用<sup>[15-16]</sup>。巨噬细胞极化分为 M1、M2 2 个亚型,而肿瘤相关巨噬细胞主要以具有肿瘤免疫逃逸作用的 M2 型巨噬细胞为主<sup>[17-18]</sup>。研究发现 200  $\mu$ g/mL 猪苓多糖可促进 M2 亚型向 M1 亚型转化,显著降低 M2 型巨噬细胞特异性标志物 CD206 表达率,促进白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF-

$\alpha$ ) 分泌,进而增强巨噬细胞的免疫应答作用<sup>[19]</sup>。对于重组人巨噬细胞集落刺激因子诱导的人 M2 型巨噬细胞,浓缩纯化后质量浓度为 200 ng/mL 的猪苓多糖溶液可显著地下调程序性细胞死亡蛋白 1 (PD1) 分子表达,并刺激 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等因子大量分泌,且能抑制 M2 巨噬细胞的黏附和伪足生成<sup>[20]</sup>。贾文玉<sup>[21]</sup>通过研究膀胱癌肿瘤大鼠体内微环境发现,纯化后的猪苓多糖能下调 M2 亚型标志物 CD163、CD206 的表达,与对照组相比,给予 12.5 mg/kg 猪苓多糖干预后的 M1 亚型膜分子 CD16、CD86 表达量再次增强,且恶性程度指标显著下降,说明纯化后的猪苓多糖经膀胱灌注给药后通过调控肿瘤大鼠微环境抑制恶性肿瘤增殖能力而发挥抗膀胱癌作用。另有报道 4 mL 猪苓多糖注射液联合 60 mL 顺铂腹腔注射给药,2 次/周,每次间隔 3 d,1 个月后,对胃癌腹腔积液患者的疗效显著,机制与抑制外周血中白细胞介素-6 (IL-6) 和 TNF- $\alpha$  炎症因子有关<sup>[22]</sup>。综上可见猪苓多糖对膀胱癌、胃癌有一定抑制作用,但目前猪苓多糖针对其他肿瘤研究大都集中在分子水平,希望未来开展更加全面的临床试验,以期将猪苓多糖作为抗肿瘤药物主要成分投入临床使用。

### 2.2 中药多糖对 T 淋巴细胞的调控

淋巴细胞由 T 淋巴细胞、B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞构成。T 淋巴细胞主要分为 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞,CD4<sup>+</sup> T 细胞又分为调节性 T 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞 Th1、Th2 等。Th1 主要分泌的肿瘤坏死因子- $\gamma$  (TNF- $\gamma$ )、IL-2、TNF- $\alpha$  等细胞因子能促进 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的活性,进而增强对肿瘤细胞的杀伤能力<sup>[23]</sup>。李六文等<sup>[24]</sup>发现香菇多糖刺激巨噬细胞分泌的 IL-12 细胞因子可促进 NK 细胞活性,诱导 T 细胞和 NK 细胞产生 TNF- $\gamma$  直接杀死癌细胞。连续 14 d 静脉滴注 1 mg 香菇多糖注射液联合化疗药物可显著上调 CD4<sup>+</sup> T 细胞表达水平,并促进 Th1 分泌 IL-2 细胞因子,提高 Th1 细胞在微环境中比例,激发机体免疫应答反应<sup>[25]</sup>。徐文琴等<sup>[26]</sup>以雌性小鼠为模型动物,ig 香菇多糖 200 mg/kg,1 次/d,持续 24 d,发现香菇多糖可减少肿瘤环境中 IL-35 表达,促进 T 淋巴细胞分泌 TNF- $\gamma$  因子,进而抑制雌鼠体内乳腺癌 4T1 细胞移植瘤增长。小鼠每天 ig 不同剂量复合多糖口服液(香菇多糖、灵芝多糖、茯苓多糖构成),连续给药 10 d,结果揭示复合多糖可通过增强小鼠淋巴细胞

增殖能力和 caspase-3 蛋白表达率加速肿瘤细胞凋亡, 进而显著地抑制小鼠体内 S<sub>180</sub> 肉瘤和 H<sub>22</sub> 皮下移植瘤生长<sup>[27]</sup>。基于临床试验研究, 静脉滴注香菇多糖对非小细胞肺癌、胃癌和 IV 期宫颈癌表现出较好的治疗作用, 抗癌机制与激活辅助性 T 淋巴细胞、增强 NK 细胞活性有关<sup>[28-30]</sup>。

### 2.3 中药多糖对树突状细胞的调控

树突状细胞是机体中广泛存在的一种免疫细胞, 能高效地摄取、处理和递呈抗原, 在机体免疫应答中发挥重要作用。肿瘤浸润性树突状细胞肿瘤抗原呈递功能缺陷, 不具备抗肿瘤免疫作用<sup>[31]</sup>。肿瘤在生长过程中, 会持续分泌 IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、血管内皮生长因子 (VEGF)、前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 等细胞因子, 抑制树突状细胞成熟和抗原呈递, 降低机体免疫功能<sup>[32-34]</sup>。研究发现车前子多糖可促进树突状细胞表型和功能成熟, 增强树突状细胞抗原呈递能力, 并刺激 IL-12 分泌, 激发 T 淋巴细胞活性<sup>[35]</sup>。车前子多糖还可激活 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路来诱导树突状细胞成熟, 提升肿瘤免疫功能<sup>[36]</sup>。冯娜等<sup>[37]</sup>以肝癌移植瘤小鼠为模型, ig 100、400、800 mg/kg 车前子多糖, 1 次/d, 连续 7 d, 均可提高 TNF- $\alpha$  活性, 增强机体免疫应答能力而发挥显著抗肿瘤作用。目前针对车前子多糖调控树突状细胞抗肿瘤主要集中在体外活性研究, 期望未来开展更细致的体内实验研究和大量临床分析。

### 2.4 中药多糖对髓系抑制细胞的调控

髓系抑制细胞广泛分布于肿瘤患者体内, 具有抑制机体免疫应答作用。恶性肿瘤微环境或肿瘤细胞分泌 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>、VEGF、TGF- $\beta$  等炎症因子诱导髓系抑制细胞大量增殖, 而活化的髓系抑制细胞能抑制 T 淋巴细胞功能, 帮助肿瘤免疫逃逸<sup>[38-39]</sup>。研究发现人参多糖能下调 VEGF、TGF- $\beta$  细胞因子表达, 抑制髓系抑制细胞活性, 增强机体免疫功能来抗晚期非小细胞肺癌<sup>[40]</sup>。人参多糖注射液 (1 mg/kg) 术前、术后分别注射给药 7 d, 对结肠癌有治疗作用, 可能是通过降低 TNF- $\alpha$ 、EGFR 表达水平, 抑制髓系抑制细胞增殖, 下调 p-AKT/AKT 信号通路发挥抗癌作用<sup>[41]</sup>。此外 469.8 mg/kg 人参多糖联合抗生素进行 ig 给药 7 d, 对荷瘤小鼠肠道菌群调节作用较好, 可激活 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡, 发挥协同的抗结肠癌作用<sup>[42]</sup>。临床试验发现, 静脉滴注人参多糖注射液 (4 mL, 2 次/d) 联合盐酸表柔比星可治疗乳腺癌, 治疗效果

非常显著, 机制是通过下调肿瘤标志物癌胚抗原 CEA、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 等因子表达水平发挥抗癌作用<sup>[43]</sup>。

### 3 中药多糖对血管内皮细胞的调控

肿瘤血管内皮细胞的来源之一是由肿瘤微环境分泌的细胞因子刺激血管内皮细胞分化而来, 与肿瘤细胞的增殖密切相关。分化后的肿瘤血管内皮细胞可抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖, 增强免疫抑制作用<sup>[44-45]</sup>。研究发现羊栖菜多糖能够刺激淋巴细胞大量增殖, 上调巨噬细胞吞噬率, 抑制肿瘤血管内皮细胞活性来增强机体免疫应答作用<sup>[46]</sup>。此外 1 000 mg/L 羊栖菜多糖对人胎儿脐静脉内皮细胞有显著的抑制作用, 通过抑制血管内皮细胞异常增殖进而抗血管生成, 达到抗肿瘤目的<sup>[47]</sup>。文献报道, 300 mg/L 羊栖菜多糖作用于 MGC-803 胃癌细胞 36 h, 可下调 VEGF-A 和 VEGFR-2 表达, 从而抑制胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖<sup>[48]</sup>。对于人肺癌细胞 SPC-A-1, 300、1 000 mg/L 羊栖菜多糖同样具有显著的抑制作用, 但确切的作用机制和信号通路变化目前还未阐明, 有待进一步研究分析<sup>[49]</sup>。综上所述, 羊栖菜多糖通过调控微环境血管内皮细胞具有一定抗肿瘤作用, 但主要以体外实验为主, 体内药理药效研究和相关临床试验研究较少, 期望在不久的将来能够予以完善。

### 4 中药多糖对细胞外基质的调控

细胞外基质能够有效的阻止肿瘤细胞迁移, 其主要通过纤连蛋白或层黏连蛋白直接与细胞表面膜受体连接, 增强细胞间相互黏连作用, 调节细胞形状和细胞骨架, 进而控制细胞分化和转移。基质金属蛋白酶作为细胞外基质最重要的降解酶能够降解细胞外基质, 破坏肿瘤细胞侵袭组织屏障, 为肿瘤细胞转移提供基础条件, 因此有学者提出基质金属蛋白酶表达增多会促进肿瘤细胞转移, 加速肿瘤疾病恶化<sup>[50-51]</sup>。肿瘤微环境分泌的 TGF- $\beta$  因子能上调纤连蛋白和层黏连蛋白表达, 增强细胞黏连, 促进肿瘤细胞迁移, 进而加速肿瘤恶化过程<sup>[52]</sup>。

张多强等<sup>[53]</sup>研究发现 100  $\mu$ g/mL 枸杞多糖处理 SMMC-7721 肝癌细胞 48 h 能够显著抑制 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 表达, 进而阻止 SMMC-7721 肝癌细胞增殖、侵袭和转移。另有文献报道肝纤维化病变可导致肝癌, 以肝纤维化小鼠模型为例, 枸杞多糖组服用含枸杞多糖 25  $\mu$ g/L 的三蒸水 200 mL, 1 次/d, 连续 30 d, 结果显示枸杞多糖可通过上调肝

纤维组织 MMP-2 表达、提高 MMP-2 含量从而减轻肝组织损伤, 预防肝癌疾病发生<sup>[54]</sup>。从既往调查研究中发现, 枸杞多糖调控微环境细胞外基质主要集中在体外机制研究和动物实验药效研究方面, 临床研究报道不足, 亟待开展更深入研究。

## 5 研究存在的不足

中药种类繁多, 生物活性多样, 使得中药多糖作为抗肿瘤药物主成分具有极显著优势。随着对中药多糖调控微环境的深入研究, 目前发现存在以下几个问题: (1) 对香菇多糖调控肿瘤微环境研究大多以单一多糖和复方多糖为主, 而就结构经修饰后的香菇多糖在调控肿瘤微环境抗肿瘤方面尚未开展针对性研究。此外对于香菇多糖经修饰后的空间构象如何变化, 当前仍缺乏系统地研究。(2) 目前猪苓多糖、车前子多糖、羊栖菜多糖和枸杞多糖调控微环境主要停留在常见的细胞和分子水平, 临床试验研究较少, 临床样本量不足, 且多糖不良反应尚不明确, 无法在临床上大范围推广。(3) 从既往研究发现枸杞多糖调控肿瘤微环境具有显著抗肿瘤作用, 但对具体机制或通路的研究仍不足, 从枸杞多糖调控基质金属蛋白酶角度出发抗肿瘤有待更深入研究。

## 6 结语

随着对肿瘤微环境的深入研究发现, 肿瘤治疗不再仅仅局限于传统放化疗方式。近年来中药多糖在调控肿瘤微环境领域取得了一定进展, 黄芪多糖、猪苓多糖、香菇多糖、车前子多糖、人参多糖、羊栖菜多糖和枸杞多糖均对肿瘤微环境各个组分具有调控作用。研究揭示黄芪多糖通过抑制骨髓间充质干细胞异常分化成肿瘤相关成纤维细胞, 并下调肿瘤相关成纤维细胞活性发挥抗肿瘤作用; 猪苓多糖、香菇多糖、车前子多糖和人参多糖可调节肿瘤微环境中免疫细胞, 其中香菇多糖和车前子多糖通过刺激 TNF- $\alpha$  等因子分泌促进免疫细胞 (T 淋巴细胞、树突状细胞) 活性, 增强机体免疫应答反应; 猪苓多糖和人参多糖可调节免疫抑制细胞 (肿瘤相关巨噬细胞、髓系抑制细胞), 减少 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子分泌, 且猪苓多糖还可促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化, 从而达到抗肿瘤目的; 此外高浓度羊栖菜多糖可抑制肿瘤血管内皮细胞异常增殖, 进而阻止肿瘤细胞增殖; 枸杞多糖也可保护细胞外基质, 下调基质金属蛋白酶表达, 抑制肿瘤细胞转移, 减慢肿瘤疾病恶化速度。

综上所述, 中药多糖在肿瘤微环境各个组成部分中都发挥着重要作用, 为治疗肿瘤疾病提供新策略, 使中药多糖在临床抗肿瘤用药方面具有深入研究价值。但目前仍存在一些不足, 中药多糖调控肿瘤微环境的作用机制与通路研究不明确使其在临床应用上受到一定局限。因此, 明确中药多糖调控微环境作用机制和通路研究成为当下亟待解决的重要问题。此外有必要充分发挥科学技术能动性, 从多学科, 多领域, 多角度来辅助科研人员深入探索中药多糖调控肿瘤微环境机制, 为中药多糖抗肿瘤药物的研发开辟更宽广的道路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Oura K, Morishita A, Tani J, *et al.* Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801-5829.
- [2] Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 63-86.
- [3] Zhan Y, An X, Wang S, *et al.* Basil polysaccharides: A review on extraction, bioactivities and pharmacological applications [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(1): 115179-115218.
- [4] Wang J, Jia J, Song L, *et al.* Extraction structure, and pharmacological activities of astragalus polysaccharides [J]. *Appl Sci*, 2019, 9(1): 122-136.
- [5] 李学勤, 徐克. 肿瘤相关成纤维细胞促进肿瘤侵袭转移的作用机制 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(4): 386-392.
- [6] Jia C C, Wang T T, Liu W, *et al.* Cancer-associated fibroblasts from hepatocellular carcinoma promote malignant cell proliferation by HGF secretion [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63243.
- [7] 王利敏, 徐克. 肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤中作用的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(11): 1180-1184.
- [8] 任春贞, 骆亚莉, 刘永琦, 等. IL-6 和 TNF- $\alpha$  模拟炎性微环境促进人 BMSCs 向肿瘤相关成纤维细胞分化 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(7): 901-906.
- [9] Zhou Y C, Zhong J H, Gong F S, *et al.* MiR-141-3p suppresses gastric cancer induced transition of normal fibroblast and BMSC to cancer-associated fibroblasts via targeting STAT4 [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107: 85-94.
- [10] 武有明, 张齐, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺癌微环境中

- BMSCs 增殖及 TAFs 分化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 76-79.
- [11] 黄敏丽. TGF- $\beta$ 1 激活的 CAFs 促进小鼠乳腺癌肺转移的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [12] 赵媛媛, 张楠, 孙维义, 等. 黄芪多糖对裸鼠结直肠癌移植瘤的抑制作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(3): 375-379.
- [13] 马茹, 梁艳茹. 注射用黄芪多糖联合化学治疗对消化道肿瘤患者的临床疗效 [J]. 实用医技杂志, 2020, 27(7): 927-928.
- [14] 林玉宗. 适形调强放射治疗联合黄芪多糖注射液对头颈部肿瘤的效果 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(4): 159-161.
- [15] 王冬宇, 路静. 肿瘤微环境对肿瘤血管生成的影响 [J]. 肿瘤, 2018, 38(4): 379-385.
- [16] Krneta T, Gillgrass A, Ashkar A A. The influence of macrophages and the tumor microenvironment on natural killer cells [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 68-79.
- [17] 吴从严, 楼美清, 贾玉, 等. 肿瘤相关巨噬细胞研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 508-512.
- [18] Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: Biological roles and clinical therapeutic applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 1-16.
- [19] 江泽波, 赵晋, 李思明, 等. 猪苓多糖诱导 M2 亚型巨噬细胞向 M1 巨噬细胞转化 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(8): 1049-1052.
- [20] 谭庆龙, 周昌园, 刘春萍, 等. 猪苓多糖对人巨噬细胞形态及免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1891-1896.
- [21] 贾文玉. 基于巨噬细胞亚型分析探讨猪苓多糖对膀胱癌肿瘤微环境的作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [22] 杨冬野, 焦洋, 杜志坚, 等. 猪苓多糖注射液联合顺铂腹腔给药治疗胃癌腹腔积液患者的疗效观察 [J]. 河北医药, 2018, 40(5): 725-727.
- [23] 白素杭, 杨晓悦, 张楠, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞在实体肿瘤中作用的研究进展 [J]. 生物工程学报, 2019, 35(12): 2308-2325.
- [24] 李六文, 赵刚. 药用真菌多糖抗肿瘤免疫生物活性研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(14): 1156-1160.
- [25] 苏畅, 李小江, 贾英杰, 等. 香菇多糖的抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1499-1504.
- [26] 徐文琴, 吴艳红, 余方流, 等. 香菇多糖抑制乳腺癌 4T1 细胞小鼠移植瘤增殖机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(2): 111-116.
- [27] 史春雨. 复方茯苓多糖口服抗肿瘤作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [28] 赵凤娥. 香菇多糖注射液联合常规化疗与常规化疗对老年中晚期肺癌患者近期效果和免疫功能的影响 [J]. 河南外科学杂志, 2022, 28(1): 121-123.
- [29] 李海波, 宋彦. 香菇多糖治疗胃癌患者的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 183-186.
- [30] 白冬梅. 香菇多糖对多西他赛联合顺铂治疗 IV 期宫颈癌疗效的影响分析 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(1): 165-167.
- [31] Vicari A P, Chiodoni C, Vaure C, *et al*. Reversal of tumor-induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(4): 541-549.
- [32] Thepmalee C, Panya A, Junking M, *et al*. Inhibition of IL-10 and TGF- $\beta$  receptors on dendritic cells enhances activation of effector T-cells to kill cholangiocarcinoma cells [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(6): 1423-1431.
- [33] Ma C, Su M, Shen K, *et al*. Key genes and pathways in tumor-educated dendritic cells by bioinformatical analysis [J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(1): 63-71.
- [34] Zhu S, Yang N, Wu J, *et al*. Tumor microenvironment-related dendritic cell deficiency: A target to enhance tumor immunotherapy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104980-105049.
- [35] Huang D, Nie S, Jiang L, *et al*. A novel polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. induces dendritic cells maturation through toll-like receptor 4 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 236-243.
- [36] Jiang L, Huang D, Nie S, *et al*. Polysaccharide isolated from seeds of *Plantago asiatica* L. induces maturation of dendritic cells through MAPK and NF-kappaB pathway [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(6): 1202-1207.
- [37] 冯娜, 王素敏. 车前子多糖抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 天津药学, 2018, 30(6): 1-4.
- [38] 邓青春, 李晓燕, 李柏华, 等. 髓系来源抑制细胞及其在肿瘤免疫耐受中的作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2011, 40(2): 236-241.
- [39] Khaled Y S, Ammori B J, Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(8): 493-502.
- [40] 张孝钦, 喻飒, 邬盛昌. 人參多糖对晚期肺癌化疗疗效及 MDSCs、Treg 细胞、免疫因子水平的影响 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1308-1311.
- [41] 王璐, 孙小虎, 刘春娜, 等. 人參多糖通过下调炎症因子及 AKT 防治结肠癌的研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(22): 3693-3697.
- [42] 丛龙杰. 人參多糖联合抗生素抗肿瘤作用及肠道菌介导机制初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

- [43] 吴文波, 朱伟. 人参多糖注射液联合表柔比星治疗乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 2036-2039.
- [44] 徐晓卿, 张盈盈, 齐元富. 血管内皮细胞与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(2): 180-184.
- [45] Taguchi K, Onoe T, Yoshida T, *et al.* Isolation of tumor endothelial cells from murine cancer [J]. *J Immunol Methods*, 2019, 464: 105-113.
- [46] 丁浩淼, 洪嘉瑶, 陈雪佳, 等. 羊栖菜多糖抗肿瘤及其作用机制研究进展 [J]. 海洋科学, 2020, 44(3): 129-137.
- [47] 陈慧玲. 羊栖菜多糖对血管内皮细胞增殖及氧化损伤的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [48] 陈慧玲, 李培飞, 陈声灿, 等. 羊栖菜多糖通过 VEGF 途径抑制胃癌细胞诱导的肿瘤血管内皮细胞增殖的实验研究 [J]. 现代实用医学, 2016, 28(6): 710-712.
- [49] 况炜, 陈慧玲. 羊栖菜多糖对人肺癌细胞及肿瘤血管内皮细胞模型增殖活性的影响 [J]. 现代实用医学, 2011, 23(3): 256-257.
- [50] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782-2790.
- [51] 胡梅艳, 孙晓红. 细胞外基质、基质金属蛋白酶与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(1): 26-30.
- [52] 李文娜, 李庆伟, 王浩. TGF- $\beta$  对肿瘤微环境中免疫监视及细胞外基质的调控作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(3): 267-274.
- [53] 张多强, 辛国军. 枸杞多糖抑制 SMMC-7721 肝癌细胞的 VEGF 表达、迁移与侵袭 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(1): 26-31.
- [54] 韩艳珍, 单铁英, 李伟, 等. 口服枸杞多糖对小鼠肝纤维化组织基质金属蛋白酶-2 及基质金属蛋白酶-2 抑制剂水平影响的实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(3): 276-279.

[责任编辑 解学星]