

【综述】

中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌研究进展

王成志¹, 刘一帆¹, 张晓青³, 赵戈蕾², 韩亮², 李东东^{2*}, 刘培民^{2*}

1. 河南中医药大学 第二临床医学院, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第二附属医院 肿瘤一区, 河南 郑州 450002

3. 郑州大学第一附属医院 中医科, 河南 郑州 450052

摘要: 肺癌是世界范围内最常见的呼吸道恶性肿瘤, 因其较高的发病率和致死率, 已严重危害人类的身心健康。中医药在抗肺癌综合治疗方面应用历史悠久, 优势突出, 疗效良好, 而中药活性成分大多具有良好的抗肺癌作用。研究发现, 一些中药活性成分可以通过靶向肺癌信号通路, 调节肺癌肿瘤免疫微环境中巨噬细胞、自然杀伤细胞、髓系抑制细胞、T细胞、调节性T细胞以及树突状细胞等免疫细胞, 改善肺癌肿瘤免疫微环境, 提高免疫细胞的功能和活性, 增强机体免疫功能, 逆转机体免疫抑制状态, 从而发挥抗肺癌治疗的作用。通过收集近年来国内外中药活性成分(淫羊藿多糖、丹参酮I、黄芪甲苷、牡荆素、人参皂苷、薯蓣皂苷、姜黄素、丹参酮II_A、大黄素、黄芪多糖、红景天苷、灵芝多糖、白藜芦醇等)在抗肺癌治疗中的相关研究报道, 从中药活性成分调节免疫细胞及其抗肺癌作用具体机制方面进行论述, 以期对相关新型临床抗肺癌药物的研发提供新的理论依据。

关键词: 中药活性成分; 免疫细胞; 肺癌; 淫羊藿多糖; 黄芪甲苷; 丹参酮II_A; 姜黄素; 白藜芦醇

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 09-2157-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.024

Research progress of active components of Chinese materia medica regulating immune cells against lung cancer

WANG Chengzhi¹, LIU Yifan¹, ZHANG Xiaoqing³, ZHAO Gelei², HAN Liang², LI Dongdong², LIU Peimin²

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

2. Tumor Zone 1, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Lung cancer is the most common malignancy of respiratory tract in the world. Due to its high morbidity and mortality, it has seriously harmed human physical and mental health. Chinese materia medica has a long history in the comprehensive treatment of anti-lung cancer, with outstanding advantages and good curative effect, and most of the active ingredients of Chinese materia medica have good anti-lung cancer effects. Studies have found that some active ingredients of Chinese medicine can regulate immune cells such as macrophages, natural killer cells, myelocyte suppressor cells, T cells, regulatory T cells and dendritic cells in the immune microenvironment of lung cancer by targeting lung cancer signaling pathway, improve the immune microenvironment of

收稿日期: 2024-04-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204981); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145); 河南省中医药科学研究专项课题(2021JDZX2002); 河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ07); 河南省中医院博士科研基金项目(2023BSJJ02); 河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2115); 河南中医药大学2022年度研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057); 河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX043); 河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX051)

第一作者: 王成志(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 1685496995@qq.com

***共同通信作者:** 刘培民(1973—), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。

E-mail: lpm202302@163.com

李东东(1989—), 男, 医学博士, 主治医师, 硕士研究生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。

E-mail: dongdongli2018@126.com

lung cancer tumor, improve the function and activity of immune cells, and enhance the immune function of the body. Reverse the immune suppression of the body, so as to play the role of anti-lung cancer treatment. In this paper, through collecting the relevant literatures of Chinese materia medica active ingredients (epimedium polysaccharide, tanshinone I, astragaloside IV, mongoin, ginsenoside, diosgenin, curcumin, tanshinone II_A, rhododendron, astragalus polysaccharide, astragalus polysaccharide, *Rhodiola rosea* glycosides, *Ganoderma lucidum* polysaccharides, resveratrol, et al) in anti-lung cancer treatment at home and abroad in recent years, the regulation of immune cells by Chinese materia medica active ingredients and the specific mechanism of their anti-lung cancer effects were discussed, in order to provide a new theoretical basis for the research and development of related new clinical anti-lung cancer drugs.

Key words: active ingredients of Chinese materia medica; immune cells; lung cancer; epimedium polysaccharide; astragaloside IV; tanshinone II_A; curcumin; resveratrol

全球最新癌症统计数据显示,肺癌已成为全球癌症致死率最高的疾病,约占癌症死亡总数的18%^[1]。全球每年约有1 800万新确诊肺癌患者,其中结局为死亡的人数约占90%。而在我国,肺癌已超过其他肿瘤成为我国首要的死亡原因,严重损害我国居民的身心健康,因此我国肺癌的防治形势更加严峻^[2]。肺癌的发生发展与肿瘤免疫微环境(TIME)关系密切,TIME主要由巨噬细胞(M)、树突状细胞(DC)、髓系抑制细胞(MDSCs)、T淋巴细胞、调节T细胞(Tregs)、自然杀伤细胞(NK)等免疫细胞以及它们所分泌的相关细胞因子共同组成,为肿瘤细胞生存和迁移提供了一个稳态环境,其在肿瘤进展、免疫逃逸与抵抗中始终发挥着重要的作用。不同于以往的手术、化疗、放疗以及靶向等抗肿瘤治疗手段,肿瘤免疫治疗主要是通过特定的方式,诱导TIME中的免疫细胞产生特异性抗肿瘤免疫应答,从而杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤的生长和转移。祖国医学当中也有相关记载,如《素问·评热病论篇》中“邪之所凑,其气必虚”、《素问·刺法论篇》中“正气存内,邪不可干”等,这表明祖国医学认为抗肿瘤治疗应坚持“扶正祛邪”的根本原则,运用中医的方法来调动机体自身的免疫功能,使之与肿瘤外邪对抗,比如补气生血法、益气生津法、调整阴阳法以及扶本培元法等来提高机体免疫功能,改善和激发机体自身的抗病能力,从而达到抗肿瘤治疗的最佳效果^[3]。

1 肺癌的中医病因病机及中医治法

祖国医学中并无“肺癌”的描述,根据其症状、发病原因等特征,可将其归于“肺积”“息贲”“咳嗽”等。《难经·论五脏积病》:“肺之积名曰息贲。在右胁下,如覆杯,气逆背痛久则喘咳”。《济生方》:“息贲之状,在右胁下,复大如杯……,喘息奔溢,是为肺积”。关于肺癌的病因病机,晁恩祥^[4]教授认为无不归于痰、瘀、毒、虚4个方面,多属气阴亏虚、痰瘀

互结、毒邪积聚,因此他主张治疗应以养阴益气、化痰散瘀、解毒散结为主,驱邪与扶正兼顾。国医大师周仲瑛^[5]认为,肺癌发病多因痰瘀热毒、气阴两伤,主张以化痰祛瘀、清热解毒、益气养阴为主要治则,强调驱邪重于扶正,应在驱邪的基础上加以扶正之法,二者兼顾,则效最佳。齐元富^[6]教授认为肺癌形成多是热毒积滞体内、蕴结于肺,日久则导致气血阴阳亏虚,故强调肺癌治疗应坚持清热解毒为主的治疗原则。而正气亏虚是肺癌发病的主要原因,机体正气亏虚,则阴阳失调,使得六淫之邪乘机而入,邪滞于肺,则肺失宣降,气血受阻,津液凝聚为痰,血瘀阻于脉络,日久形成肺积^[7]。

肺癌总的病机多为本虚标实,中医治疗肺癌总体上应坚持解毒散结、益气养阴、化痰祛瘀的治疗原则,同时注重“扶正固本”“标本兼顾”,在辨证论治的前提下,选用具有扶助正气、培植本元功用的中药,来调节人体气血阴阳的平衡,从而提高人体自身免疫力,抑制肺癌的进展。中药治疗肺癌具有预防术后复发、协助增强西医疗效、改善不良反应、提高生活质量、增强免疫功能等突出优势,临床常用抗肿瘤中药如黄芪、人参、丹参、灵芝、山豆根、薯蓣、白花蛇舌草以及红景天等,均被证明具有良好的免疫调节作用,从而发挥抗肿瘤疗效。研究发现,多种中药活性成分具有显著的免疫调节以及抗肿瘤等作用,它们可以通过调节肺癌TIME中M、DC、MDSCs、T淋巴细胞、Tregs、NK等免疫细胞,以及相关免疫细胞因子的表达,从而改善肺癌TIME,增强肺癌患者免疫应答能力,最终发挥抗肿瘤作用。

2 中药活性成分调控免疫细胞发挥抗肺癌作用

2.1 M细胞

M细胞是由单核细胞在相关趋化因子刺激下分化而成的,其可以直接杀灭外来病原体,还可以通过激活其他免疫细胞,间接对病原体作出免疫反

应。成熟的M细胞在不同条件刺激下可极化为M1型、M2型2种表型^[8]。M1型主要通过释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子,激活T淋巴细胞免疫反应,从而发挥抗肿瘤作用;M2型主要通过分泌IL-1、IL-10、精氨酸酶-1(Arg-1)、转化生长因子- β (TGF- β)等具有免疫抑制作用的细胞因子,诱导肿瘤细胞生长和迁移^[9]。TIME与肺癌的发生、进展关系密切,肺癌早期阶段M细胞可在肿瘤细胞附近浸润,促进肿瘤细胞的转移和侵袭,为早期肺癌提供理想的生长环境。M细胞作为TIME中数量最多、功能最强的浸润性免疫细胞,通过分泌多种细胞因子来调控肺癌的侵袭和转移,M细胞功能、活性和极化形态是影响肺癌发生发展的重要因素^[10]。淫羊藿多糖(EPS)是淫羊藿的活性成分,Wang等^[11]将50只Lewis肺癌模型小鼠随机分为模型组(ig给予等量0.9%氯化钠)、阳性对照组(ip给予10 mL $\cdot$ kg⁻¹顺铂)和EPS组(分别ig给予5、10、20 mg $\cdot$ kg⁻¹EPS),共持续2周。研究结果显示,EPS可呈剂量相关性地提高Lewis肺癌小鼠脾脏淋巴细胞增殖活性,并激活M细胞,使其分泌大量 γ 干扰素(INF- γ)、IL-6、TNF- α 等抗癌细胞因子,进而提高小鼠免疫功能,显著缩小Lewis肺癌小鼠的瘤体体积,减少肿瘤细胞的迁移数量。Wu等^[12]将RAW 264.7细胞在DMEM培养基中培养,将A549细胞、H460细胞、H146细胞、H1650细胞和THP-1细胞在RPMI 1640培养基中培养,并在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂条件下补充10%胎牛血清(FBS),形成肺癌/巨噬细胞共培养体外模型,分别单独用药,以巨噬细胞募集试验、细胞迁移试验和侵袭试验,观察巨噬细胞极化及肺癌A549、H460细胞的侵袭和迁移情况。研究结果发现,应用10 μ mol $\cdot$ L⁻¹的丹参酮I处理RAW264.7巨噬细胞24 h后,可明显提高IL-6的表达,降低趋化因子2(CCL2)的表达,诱导M2型向M1表型极化,并抑制A549、H460细胞诱导RAW 264.7细胞的迁移,阻断M2巨噬细胞促进肺癌迁移的能力,抑制肺癌的生长和转移。黄芪甲苷(AS-IV)是黄芪的主要活性成分之一,Xu等^[13]将0.2 mL PBS中的Lewis肺癌(LLC)细胞注射到每只小鼠的尾静脉中,造模1 d后,连续ig给予40 mg $\cdot$ kg⁻¹AS-IV 21 d,对照组ig给予等量0.9%氯化钠溶液。结果发现,AS-IV可调控AMPK信号通路,提高IL-1 β 、TNF- α 、一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶2(COX2)、趋化因子受体7(CCR7)等的表达,降低IL-10、CD206、CCL17、CCL18、CCL22、TGF- β

和MMP-9的表达,抑制M2巨噬细胞极化,降低M2巨噬细胞促血管生成作用,增强免疫应答能力,显著延长Lewis肺癌荷瘤小鼠的存活期,减少Lewis肺癌A549、H1299细胞的转移数量。赵蓓等^[14]用DMEM培养基培养RAW264.7巨噬细胞,分别应用脂多糖(LPS)、IL-4诱导M1、M2表型巨噬细胞,分成对照组、M1模型组、M2模型组、M1模型牡荆素干预组、M2模型牡荆素干预组,干预组分别使用25、50、100 μ mol $\cdot$ L⁻¹等不同浓度干预24 h,结果显示:牡荆素在25、50、100 μ mol $\cdot$ L⁻¹浓度均可提高IL-1 β 、iNOS的表达,降低Arg-1、MR、CD206的表达,进而促进M1巨噬细胞极化,抑制M2型巨噬细胞极化,显著抑制M2型A549细胞迁移,减弱M2表型促肺癌的体外转移的能力。人参皂苷Rh₂(G-Rh₂)是人参的主要活性成分,Li等^[15]应用DMEM培养基来共同培养RAW264.7和THP-1细胞,应用100 ng $\cdot$ mL⁻¹ LPS联合20 ng $\cdot$ mL⁻¹ IFN- γ 生成M1巨噬细胞、应用20 ng $\cdot$ mL⁻¹ IL-4产生M2巨噬细胞;进行动物造模:每只小鼠sc给予每只5 $\times$ 10⁵个LLC细胞悬液,随机分为对照组(ip给予等量NS)、G-Rh₂组(ip给予40 mg $\cdot$ kg⁻¹)各7只,持续21 d。体外实验结果显示:G-Rh₂可降低M2巨噬细胞标记物CD206、VEGF、MMP2和MMP9的表达,诱导M2向M1巨噬细胞极化,显著减少A549、H1299细胞的迁移和侵袭比例;而在体内实验中,G-Rh₂可以明显降低肺癌小鼠细胞中血管内皮生长因子C(VEGF-C)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白水平,抑制肺癌小鼠的肿瘤血管生成。薯蓣皂苷(DIO)是薯蓣的主要成分,Cui等^[16]将悬浮的小鼠肺癌3LL细胞注射到每只小鼠的右侧腋窝下,造模4 d后,将小鼠随机分为3组,各组小鼠分别ig给予0.5%羧甲基纤维素钠或DIO(30、60 mg $\cdot$ kg⁻¹),持续17 d。体外实验结果显示:DIO通过调控JNK/STAT3信号通路,呈浓度依赖性地提高M1巨噬细胞表面标记物IL-6、iNOS的表达,降低M2巨噬细胞表面标记物IL-10、Arg-1、CD206的表达,而诱导M2巨噬细胞向M1极化,增强巨噬细胞的吞噬作用;而体内实验结果显示:DIO可显著降低肺肿瘤细胞的迁移和侵袭数量,因此得出结论:DIO可通过诱导M1巨噬细胞极化,增强免疫能力,进而抑制肺癌的转移和侵袭。

2.2 NK细胞

NK细胞主要分布在血液、肝脏、脾脏以及骨髓中,其中主要在骨髓中生长发育成熟,另外肝脏及

脾脏也可以促进NK细胞的生长发育。NK细胞约占外周血淋巴细胞的10%，主要由骨髓中的CD34⁺淋巴细胞增殖分化而来。NK细胞作为独立的淋巴细胞群体，其不需提前致敏，可以直接促使补体与抗体激活，直接发挥对肿瘤细胞的杀伤作用^[17]。研究发现，在肺癌组织中，NK细胞的过少浸润、NK抑制性受体的高表达等与肺肿瘤生长和转移密切相关，因此靶向NK细胞的抗肿瘤治疗主要以增加NK细胞数量、提高NK细胞功能和杀伤活性等为主^[18-19]。

姜黄素(CUR)主要来自中药姜黄，钱程等^[20]在无菌条件下剥离Lewis肺癌小鼠的肿瘤组织，后接种于C57BL/6小鼠左侧腹股沟下，按小鼠体质量随机分成对照组(ig给予0.5% CMC-Na)、放射组(ig给予等量0.5% CMC-Na+一次性20 Gy射线照射)、CUR组(ig给予15 mg·kg⁻¹ CUR)和CUR+放射联组(ig给予15 mg·kg⁻¹ CUR+一次性20 Gy射线照射)，每组各10只。结果发现，CUR联合放疗可以显著增强Lewis肺癌小鼠NK细胞的功能，提高NK细胞杀伤活性，显著缩小肺肿瘤体积，抑制其生长。阎学伟等^[21]从人外周血中分离得到人外周血单核细胞(PBMCs)，后与经辐照的基因工程细胞和RPMI 1640共培养，产生NK细胞，后以NK细胞与肿瘤细胞的效靶比为1:1或2:1共孵育。采用MTT法检测EPT对肺癌细胞增殖的影响、CCK8法检测EPT对NK细胞增殖的影响、化学发光法(ATP法)检测玫瑰树碱对NK细胞杀伤功能的影响、流式细胞术检测玫瑰树碱对NK细胞脱颗粒作用的影响、化学发光法(Luciferase法)检测玫瑰树碱对NK细胞杀伤肺癌细胞作用的影响。结果表明，玫瑰树碱能显著增加NK细胞脱颗粒水平，上调A549和H1299细胞表面MICA/B表达，增强NK细胞对A549、H1299肿瘤细胞的识别和杀伤作用，抑制肺癌A549和H1299细胞的增殖，且有浓度和时间相关性。孙御芳^[22]使用PBMCs与辐照过的EK562工程细胞按照1:1比例共同培养并扩增产生NK细胞，后采用CFSE染色检测NK细胞杀伤力、MTT检测丹参酮II_A对肿瘤细胞增殖的影响、CCK8检测对NK细胞增殖的影响，并进行NK细胞的CD107α脱颗粒检测。分别使用药物浓度0.078、0.156、0.312 5、0.625、1.250、2.500、5.000 μmol·L⁻¹的含药(丹参酮II_A)培养液，与A549、H460、H1299细胞共培养，观察加药24、48、72 h后肿瘤细胞的变化情况。结果显示，丹参酮II_A可以通过激活PERK/ATF4/CHOP信号

通路，提高NK细胞活性和脱颗粒水平，使NK细胞杀伤效力显著增强，并在用药72 h后显著抑制肺癌A549、H460和H1299细胞的生长，降低其活性至20%以下，且具有剂量和时间相关性。王晓燕等^[23]观察不同质量浓度(0、10.0、12.5、25.0 μg·mL⁻¹)大黄素(EMO)对A549细胞生长的影响，配制大黄素全培养基，培养A549细胞48 h，与体外扩增的NK细胞进行共培养，采用MTT检测细胞抑制率、流式细胞术检测NK细胞特异性配体情况、钙黄绿素释放实验观察NK细胞活性和功能变化。研究结果表明，不同质量浓度的EMO作用24、48、72 h均能有效抑制A549细胞的生长。其中12.5 μg·mL⁻¹ EMO作用24 h时，A549细胞表达的NKG2D特异性配体MIC A/B的表达上调、KIR的配体HLA-ABC表达下调最为明显，此时NK细胞的活性和功能增强最明显。

2.3 MDSCs细胞

MDSCs是一群来自骨髓的异质性细胞，具有显著的免疫抑制功能^[24]。MDSCs在健康人体内含量有限，但在肿瘤微环境中数量会急剧增加，而活化后的MDSCs会抑制T淋巴细胞和NK细胞的功能及活性，阻碍机体正常的免疫反应^[25]。肺癌患者体内MDSCs数量的多少、活性的高低以及成熟速率对于肺癌的转归具有重要的调控作用。成熟的MDSCs可诱导肺癌患者体内中性粒细胞、DC细胞和M细胞活性增加，使机体发挥正常免疫功能，因此，靶向调控MDSCs被认为是抗肺癌治疗的重要靶点之一^[26]。

Wang等^[27]从Lewis肺癌小鼠的脾脏中分离得到MDSCs，脾脏或肿瘤的单细胞悬液用相关小鼠荧光染料偶联的CD45、CD11b、Gr-1、Ly6C和Ly6G抗体标记，并采用流式细胞术用于检测MDSCs。后将单个LLC细胞悬浮液(每只5×10⁵个，0.1 mL PBS)sc到小鼠的右侧腋窝下，后随机分成4组，每组10只，连续给药14 d。其中给药组C57BL/6小鼠每天ig给予25、100 mg·kg⁻¹灵芝多糖，阴性对照组ig给予等量0.9%氯化钠溶液，阳性对照组ip给予1 mg·kg⁻¹顺铂，每3天1次。结果显示：灵芝多糖(25、100 mg·kg⁻¹)组Lewis肺癌小鼠肿瘤体积均显著缩小，且显著降低MDSCs在脾脏和肿瘤组织中的比例，诱导MDSCs分化成熟，这表明灵芝多糖可通过抑制MDSCs积累来明显抑制Lewis肺癌小鼠的生长。赵依琳^[28]使用Lewis肺癌细胞sc至C57BL/6小鼠建立肺癌移植瘤模型，随机分成2组，

分别 ig 给予 200 μL PBS 缓冲液和 200 μL 白藜芦醇 (RES), 连续 3 周。研究结果显示, 给予 RES 第 16、18、20 天时, 肿瘤的生长速度明显减缓, 肿瘤的质量减轻, 小鼠生存时间明显延长。而 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 RES 分别刺激 G-MDSCs 6、12 h 后, Bcl-2 蛋白表达降低, Bax、cleaved-Caspase3 蛋白表达升高, 凋亡率显著增加, MDSCs 数量减少。表明 RES 可呈时间和浓度相关性地促进 G-MDSCs 凋亡, 抑制 G-MDSCs 增殖和活性, 来明显抑制 Lewis 肺癌的生长和转移。Liu 等^[29]向 C57BL/6J 小鼠右侧腋窝下 sc 给予 LLC 细胞 (每只 2.5×10^5 个), 造模 1 周后, 将小鼠随机分为 2 组, 其中 CUR 组 ig 给予 CUR (50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、对照组 ig 给予等量 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液。结果显示, CUR 可通过减少 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织中 MDSCs 的数量, 促进 MDSCs 成熟, 显著缩小肿瘤体积、降低肿瘤质量, 发挥抗肺癌作用。

2.4 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞, 其发挥抗肿瘤免疫作用主要依靠 $\text{CD4}^+\text{T}$ 和 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞。 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞发挥免疫功能主要依靠 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 及 2 型辅助性 T 细胞 (Th2), 而 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞主要通过分化成细胞毒性 T 淋巴细胞, 从而直接杀伤肿瘤细胞, 发挥免疫功能^[30]。 Th1 主要分泌 IL-2、IL-15、TNF- α 等细胞因子, 可以提高巨噬细胞和 NK 细胞的免疫活性; 而 Th2 细胞通过分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等免疫抑制因子, 具有免疫抑制作用^[31]。研究表明, CD3^+ 、 CD4^+ 和 CD8^+ 等 T 淋巴细胞亚群始终参与非小细胞肺癌 (NSCLC) 的发生发展, 在 NSCLC 初期, 患者免疫功能会受到抑制, 而随着 NSCLC 的进展, Th 细胞的功能和活性持续降低会导致机体免疫功能不断下降^[32]。由 Th1 细胞介导的细胞免疫是 T 细胞正常发挥免疫功能的关键因素, 但大多数肺癌患者体内会出现 Th1 向 Th2 漂移现象, 当 Th2 型细胞因子数量增多、活性加强时, T 细胞正常的免疫反应就会被抑制, 最终会导致肿瘤细胞免疫逃逸^[33]。

张燕丽等^[34]使用 400 g 红景天, 分别加入乙醇和水, 加热、过滤干燥后获得红景天乙醇提取物。将 Lewis 肺癌细胞混悬液 (每只 1×10^5 个) sc 至 C57BL/6 小鼠右侧腹股沟处, 造模 1 周后, 随机将 45 只小鼠分成 3 组: 对照组 (ip 给予 0.2 mL 0.9% 氯化钠溶液)、红景天乙醇提取物组 (ip 给予 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 红景天乙醇提取物)、环磷酰胺 (CTX) 组 (ip 给予 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CTX), 连续治疗 10 d。流式细胞术检

测 CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞比例, ELISA 法检测 IL-2、IFN- γ 水平, LDH 法检测细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的杀伤活力, 观察荷瘤小鼠肿瘤体积变化和存活时间。结果发现, 红景天乙醇提取物可显著提高 Lewis 荷瘤小鼠 $\text{CD4}^+\text{T}$ 、 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞的数量, 并提高 IFN- γ 、IL-2 表达, 增强 CTL 杀伤能力, 显著缩小荷瘤小鼠瘤体、延长荷瘤小鼠生存时间。蒲有为^[35]将 Lewis 肺癌细胞悬液 (4×10^5 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$) sc 至 C57 小鼠右腋窝处, 造模成功后将小鼠分为 4 组: 对照组 (ig 给予等量 0.9% 氯化钠溶液)、LPS 组 (ip 给予 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LPS)、阿霉素组 (ip 给予 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 阿霉素)、龙葵多糖组 (ig 给予 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 龙葵多糖), 观察荷瘤小鼠瘤体体积以及存活周期。研究结果表明, 龙葵多糖可通过调控 TLR4-MyD88 信号通路, 来提高 CD4^+ / CD8^+ 值, 并促进 Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 等的表达, 激活机体免疫应答反应, 显著降低荷瘤小鼠瘤体质量、提高荷瘤小鼠生存时间。山豆根多糖 (*Sophorae tonkinensis polysaccharide*, STPs) 是一种来自山豆根的多糖活性成分, 路海滨等^[36]将 0.2 mL 的 Lewis 肺癌细胞悬液 (1×10^7 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$) sc 至 C57BL/6 小鼠右侧腋窝下, 造模 48 h 后, 按体质量将 50 只小鼠分为模型组、环磷酰胺 (CTX) 组 (ig 给予 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 隔天 1 次) 和山豆根多糖高、中、低剂量 (ig 给予 400、200、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组, 持续给药 2 周。结果表明, 山豆根多糖可以提高肺癌小鼠 CD4^+ 、 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞表达及 CD4^+ / $\text{CD8}^+\text{T}$ 值, 增强 T 淋巴细胞免疫功能, 显著缩小 Lewis 肺癌小鼠肿瘤体积, 延长小鼠生存时间, 且具有剂量相关性。研究表明, 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 具有诱导肿瘤免疫逃逸的作用, 姜怡等^[37]将 Lewis 肺癌细胞和小鼠脾淋巴细胞接触式共培养 24 h 后, 分为空白对照组、黄芪甲苷 (AS-IV) 单体组 (ig 给予 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、益气养阴解毒方组 (ig 给予 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、抗 CTLA-4 单抗组 (ig 给予 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、AS-IV+ 抗 CTLA-4 单抗组、益气养阴解毒方+抗 CTLA-4 单抗组。应用流式细胞术检测 mCTLA-4 及 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞的表达, ELISA 法检测 sCTLA-4, CCK-8 法检测 Lewis 肺癌细胞的增殖情况。结果发现, AS-IV 可降低可溶性 CTLA-4 及膜性 CTLA-4 的表达, 从而逆转肺癌免疫逃逸, 降低 Lewis 肺癌细胞的增殖率和侵袭率。(*Astragalus polysaccharide*, APS) 是来自黄芪的多糖活性成分, 刘艳玲等^[38]选取浓度 1×10^7 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Lewis 肺癌细胞悬液, sc 至小鼠右前肢腋窝处, 每只 0.2 mL, 造模第 2 天, 将 50 只小鼠随机等量分为模型组 (ig 给予等量

蒸馏水)、顺铂组(ig给予 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、黄芪多糖高、中、低剂量(ig给予 400 、 200 、 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 黄芪多糖)组,持续给药2周。ELISA法检测IL-2、IFN- γ 、IL-4和IL-10表达,Western blotting和qRT-PCR检测肿瘤组织TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关蛋白和mRNA表达水平,观察肿瘤组织病理学变化及肿瘤血管生成情况。研究表明,黄芪多糖通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路活化,提高IL-2、IFN- γ 表达,降低IL-4、IL-10表达,逆转Th1/Th2漂移,提高肺癌小鼠的免疫功能,导致小鼠肿瘤组织细胞大面积坏死,肿瘤新生血管显著减少。李燕华等^[39]将50只C57BL/6小鼠随机分为5组:对照组(ig等量0.9%氯化钠溶液)、荷瘤模型组、顺铂组(ip给予 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每周3次)和白花蛇舌草多糖高、低剂量组(ig给予 400 、 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白花蛇舌草多糖)。对照组在正常环境下饲养,其余各组小鼠sc给予 0.1 mL 的Lewis肺癌细胞悬液(5×10^6 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$),持续给药2周。采用ELISA法检测血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-10表达水平,流式细胞仪检测T细胞亚群变化情况,并观察小鼠肿瘤组织内微血管密度、移植瘤体积变化。研究发现,白花蛇舌草多糖可以提高IFN- γ 、TNF- α 、IL-2的表达,降低IL-4、IL-10的表达,逆转Th1/Th2向Th2漂移,改善荷瘤小鼠免疫功能,并降低VEGF表达水平以及小鼠肿瘤组织内微血管密度,显著抑制肿瘤血管生成,缩小移植瘤体积。

2.5 Tregs细胞

Tregs细胞主要来源于胸腺组织,具有显著的免疫负性调节作用,在维持NSCLC患者体内免疫稳态方面具有重要作用^[40]。研究发现,Tregs可以通过抑制CD4⁺、CD8⁺T细胞的活性,降低机体免疫细胞的记忆功能,促进肺肿瘤细胞免疫逃逸;还可以阻碍T细胞跨内皮迁移,影响T细胞向肿瘤汇集,从而抑制T细胞正常的免疫功能^[41-42]。研究发现,在III~IV期、低分化、伴随淋巴结转移的肺癌患者体内Tregs表达相对较高,而随着病情进展,患者体内Tregs细胞数量继续增加,导致肿瘤细胞免疫逃逸,从而促进肺癌的快速进展^[43]。

林钰久等^[44]将60只C57BL/6J雌性小鼠随机等量分为对照组(ig给予等量0.9%氯化钠溶液)、模型组(ig给予等量0.9%氯化钠溶液)及三叶青黄酮高、中、低剂量:ig给予 0.2 mL 三叶青黄酮(剂量依次为 100 、 50 、 $25\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),每天1次,顺铂组:ip给予 0.5 mL 顺铂(剂量为 $0.2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),每天2次,模型组和对照组ig给予等体积0.9%氯化钠溶液,连续给药2

周。计算各组小鼠胸腺指数、脾脏指数,Western blotting检测移植瘤组织凋亡相关蛋白的表达,ELISA法检测IL-2、IL-6和IL-10水平,流式细胞仪分析检测Tregs比例。结果显示,三叶青黄酮高、中剂量可以明显降低Tregs细胞比例,提高移植瘤组织cleaved Caspase-3的表达,降低Bcl-2/Bax的表达,进而提高移植瘤组织细胞的凋亡率,且具有剂量相关性。得出三叶青黄酮可以通过降低肺癌小鼠外周血Tregs细胞比例,并提高IL-2表达,降低IL-10、TGF- β 表达,从而恢复小鼠免疫功能,抑制肺癌的生长的结论。秦皮乙素(Esculetin, ESC)是提取自秦皮的一种香豆素类化合物,刘浩明等^[45]向60只C57BL/6小鼠右侧腋窝下sc给予 0.2 mL Lewis肺癌细胞悬液(1×10^7 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$),后将小鼠随机等量分为模型组(ip给予等量0.9%氯化钠溶液)及秦皮乙素高、低剂量(ip给予 40 、 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 秦皮乙素)组、顺铂组(ip给予 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 顺铂),2 d给药1次,连续给药14 d。计算小鼠胸腺、脾脏指数,ELISA检测IL-6、IFN- γ 、TNF- α 表达,流式细胞仪检测CD4⁺CD25⁺Treg细胞分化数量,并观察肿瘤质量及生存期变化。结果显示,秦皮乙素组IL-6、IFN- γ 、TNF- α 的表达降低,CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例降低,肿瘤质量显著减轻,生存时间延长,且高剂量组变化最为明显。

2.6 DC细胞

DC细胞主要起源于造血干细胞,具有最强的专职抗原递呈作用,其主要通过诱导产生大量效应T细胞,并使它们持续发挥免疫效应来抑制肿瘤生长^[46]。当DC细胞未成熟或处于免疫抑制状态时,其失去抗原提呈作用,就无法针对肿瘤细胞产生特异性抗原,最终导致肿瘤细胞发生免疫逃逸^[47]。研究表明,肺癌患者血清内DC细胞功能明显降低,DC细胞的比例和绝对值也会明显减少^[48]。

贺拥军等^[49]向18只C57BL/6小鼠分别sc给予 1 mL 的Lewis肺癌细胞悬液(每只 5×10^5 个)至左侧腹股沟处,后将荷瘤小鼠随机分为红景天苷(ip给予 $0.6\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 红景天苷)组、紫杉醇(ip给予 $2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 紫杉醇)组、PBS(ip给予 0.2 mL PBS)组,每天1次,持续28 d,观察DC细胞表面因子变化以及肺癌小鼠生存时间变化。研究结果发现,红景天苷组DC表面CD80、MHC-II表达水平显著增加,红景天苷组小鼠的生存期较PBS组显著延长,且红景天苷组较PBS组平均延长肺癌小鼠生存时间为15 d,生存率延长68.1%。得出结论:红景天苷可以提高DC表面分子CD80、MHC-II表达,诱导DC快速成熟,增强T

细胞免疫功能,抑制肺癌的生长和转移。张雪伟等^[50]从 Lewis 肺癌荷瘤小鼠、C57BL/6 和 TLR4-/-C57BL/6 小鼠体内获取小鼠骨髓来源的 DC 前体细胞,后经过培养分化得到纯度较高的 CD11c⁺DC,在培养第 3 天加入红景天苷,在第 6 天 DC 中加入 100μl 的肺癌 3LL 细胞冻融抗原培养 48 h,按比例肿瘤致敏的 DC:淋巴细胞(5:1)铺板共培养 5 d 后,收集活化的 T 淋巴细胞与加入的肺癌 3LL 细胞按照 5:1 的比例混合后共培养 4 h,后分成 PBS 组、红景天苷组(0.05 mg·mL⁻¹)和 LPS 组(200 ng·mL⁻¹ LPS),培养 48 h 后,使用 MTT 法检测 DC 增殖率、流式细胞术检测 DC 表面分子变化、进行体外淋巴细胞特异性杀伤实验。结果表

明,经红景天苷刺激 48 h 后 DC 表面的 CD80、CD86、MHC-II 等细胞因子表达较 PBS 组明显提高,DC 细胞的杀伤效力显著高于 PBS 组,由此得出结论:红景天苷可提高 DC 细胞表面因子 CD80、CD86、MHC-II 的表达,诱导 DC 细胞成熟,提高 DC 细胞抗原呈递作用,增强细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)对肺癌 3LL 细胞的的杀伤功能。

中药活性成分调节免疫细胞抗肺癌的作用机制汇总见表 1,作用机制示意图见图 1。

3 结语与展望

中医药抗肺癌作用具有多通路、多途径、多靶点的特点,在抗肺癌临床上应用广泛,疗效肯定。

表 1 中药活性成分调节免疫细胞抗肺癌作用机制

Table 1 Mechanism of regulation of immune cell anti-lung cancer by active ingredients of Chinese mareria medica				
免疫细胞	中药活性成分	来源	细胞系/模型	调节免疫细胞具体作用机制
M 细胞	淫羊藿多糖 ^[11]	淫羊藿	Lewis 肺癌小鼠	刺激 M 细胞分泌 INF-γ、IL-6、TNF-α
	丹参酮 I ^[12]	丹参	A549、H1299 细胞	提高 IL-6 表达,降低 CCL2 表达,诱导 M2 向 M1 表型极化
	黄芪甲苷 ^[13]	黄芪	A549、H1299 细胞	抑制 M2 巨噬细胞极化
	牡荆素 ^[14]	牡荆叶	A549 细胞	抑制 IL-4/STAT3 信号通路,促进 M1 极化,抑制 M2 极化
	人参皂苷 ^[15]	人参	A549、H1299 细胞	诱导 M2 向 M1 表型转化
NK 细胞	薯蓣皂苷 ^[16]	薯蓣	3LL 细胞	调控 JNK/STAT3 信号通路,诱导 M2 向 M1 表型极化
	姜黄素 ^[20]	姜黄	Lewis 肺癌小鼠	联合放疗增强 NK 细胞杀伤作用
	玫瑰树碱 ^[21]	玫瑰树	A549、H1299 细胞	显著增加 NK 细胞脱颗粒水平,增强 NK 细胞杀伤作用
	丹参酮 II _A ^[22]	丹参	A549、H1299、H460 细胞	激活 PERK/ATF4/CHOP 信号通路,提高 NK 细胞杀伤活性
	大黄素 ^[23]	大黄	A549 细胞	提高 MIC A/B 的表达,降低 HLA-ABC 表达,增强 NK 细胞的活性和功能
MDSCs 细胞	灵芝多糖 ^[27]	灵芝	Lewis 肺癌小鼠	诱导 MDSCs 分化成熟,抑制 MDSCs 增殖
	白藜芦醇 ^[28]	藜芦	Lewis 肺癌小鼠	诱导 G-MDSCs 凋亡反应,减少 MDSCs 数量
	姜黄素 ^[29]	姜黄	Lewis 肺癌小鼠	减少 MDSCs 数量,促进 MDSCs 成熟
T 淋巴细胞	红景天乙醇提取物 ^[34]	红景天	Lewis 肺癌小鼠	提高 CD4 ⁺ T、CD8 ⁺ T 表达,增强 CTL 杀伤能力
	龙葵多糖 ^[35]	龙葵	Lewis 肺癌小鼠	提高 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值,促进 Th1 细胞因子分泌
	山豆根多糖 ^[36]	山豆根	Lewis 肺癌小鼠	提高 CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 比例
	黄芪甲苷 ^[37]	黄芪	Lewis 肺癌小鼠	降低 CTLA-4 表达,逆转免疫逃逸
	黄芪多糖 ^[38]	黄芪	Lewis 肺癌小鼠	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路,逆转 Th1/Th2 漂移
调节性 T 细胞	白花蛇舌草多糖 ^[39]	白花蛇舌草	Lewis 肺癌小鼠	逆转 Th1/Th2 向 Th2 漂移
	三叶青黄酮 ^[44]	三叶青	Lewis 肺癌小鼠	降低 Tregs 细胞比例
DC 细胞	秦皮乙素 ^[45]	秦皮	Lewis 肺癌小鼠	抑制 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Tregs 细胞分化,减少 Tregs 细胞数量
	红景天苷 ^[49]	红景天	Lewis 肺癌小鼠	提高 CD80、MHC-II 表达,诱导 DC 细胞成熟
	红景天苷 ^[50]	红景天	H441、H1437、H1299、LLC1 细胞	提高 CD80、CD86、MHC-II 表达,诱导 DC 细胞成熟

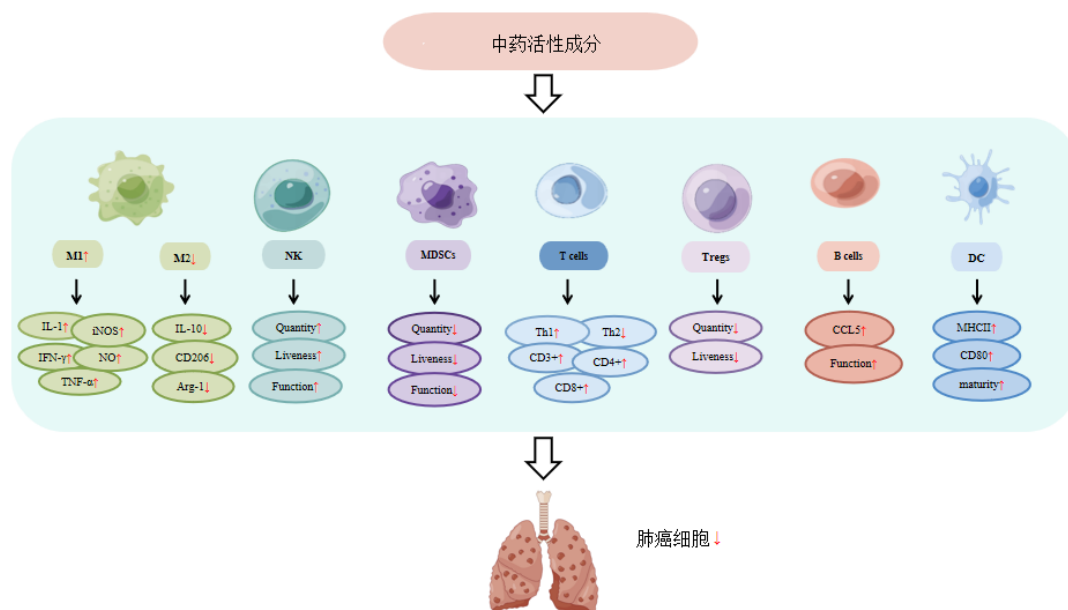


图1 中药活性成分调节免疫细胞抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Mechanism of active ingredients of Chinese mareria medica regulate immune cells against lung cancer

中药活性成分淫羊藿多糖、丹参酮I、黄芪甲苷、牡荆素、人参皂苷以及薯蓣皂苷等可通过提高IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS等的表达,降低IL-10、CD206、Arg-1、MR等的表达来优化M1/M2极化比例,增强M细胞的吞噬作用;姜黄素、玫瑰树碱、丹参酮II_A以及大黄素等通过上调NK细胞相关受体以及细胞因子的表达、增加NK细胞脱颗粒水平来增加NK细胞的数量、提高杀伤活性;红景天乙醇提取物、龙葵多糖、山豆根多糖、黄芪甲苷、黄芪多糖以及白花蛇舌草多糖等通过调节CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺T细胞亚群的比例、逆转Th1/Th2漂移、促进Th2型向Th1型转变、降低CTLA-4表达、激活CTL杀伤活性等来维持T细胞介导的免疫应答;红景天苷通过提高DC细胞表面因子MHC-II、CD80、CD86的表达,来诱导DC细胞成熟,提高DC细胞抗原呈递作用,增强免疫应答反应;灵芝多糖、白藜芦醇以及姜黄素等通过促进MDSCs凋亡,抑制MDSCs增殖和活性,恢复机体正常的免疫功能;三叶青黄酮、秦皮乙素通过降低Tregs细胞比例,减少Tregs的产生来恢复机体正常免疫反应。这些研究初步表明了中药活性成分具有一定的抗肿瘤作用,然而在中药成分抗肿瘤研究中还存在一些问题:①中药活性成分的生物活性和功能与其结构密切相关,其提取、分离及构效关系的研究仍是当前最大的难题,有待进一步突破关键技术壁垒;②中药活性成分可以通过调节免疫细胞发挥抗肿瘤作用,而免疫细胞只是TIME中的一部分,并不一定是中药抗肿瘤的中心环节,其具体机

制仍有待进一步深入研究;③关于中药活性成分调控免疫细胞的研究多停留在体外细胞和动物层面,缺少大量临床数据的支持和验证;④由于TIME中免疫细胞复杂的相互关系,以及Tregs、DC细胞独特的基因特征、免疫生物学特性等,导致目前关于中药活性成分调控Tregs及DC细胞的研究较少,有待继续拓展相关实验研究。因此,未来相关研究应提高中药活性成分的提取技术,继续探讨和完善中药活性成分对Tregs细胞、DC细胞的调节作用机制研究,拓展免疫细胞与肿瘤微环境内其他组分的相关作用研究,继续加大细胞免疫疗法在抗肿瘤治疗中的研究力度,深入挖掘更多的抗肿瘤常用中药中对M细胞、NK细胞、DC细胞、T淋巴细胞、MDSCs以及Tregs等免疫细胞发挥调控作用的中药活性成分,详细阐述其可能涉及的具体作用机制,促进中医药结合化疗、免疫及靶向治疗等在抗肿瘤治疗临床上的应用,以临床应用为导向,开展大量真实、可靠的临床研究,借助现代医学技术如生物信息学、网络药理学、代谢组学等,增加调节免疫药物的成药性、靶向度和精准度,促进靶向肺癌免疫调节的新药研究与开发,拓宽中医药在抗肿瘤治疗临床上的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].

- CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, et al. Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [3] 王财东,陈玉,苟涛等. 中医药基于"扶正祛邪"理论调节自噬防治恶性肿瘤研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 190-195.
- Wang C D, Chen Y, Gou T, et al. Research progress on the regulation of autophagy in the prevention and treatment of malignant tumors based on the theory of Fuzheng and dispelling evil [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 40(11): 190-195.
- [4] 郑淑君,王辛秋,贾喜花,等. 国医大师晁恩祥辨治肺癌经验[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3855-3857.
- Zheng S J, Wang X Q, Jia X H, et al. TCM master CHAO En-Xiang's experience in the treatment of lung cancer [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(7): 3855-3857.
- [5] 蔡云,陈远彬,叶放,等. 国医大师周仲瑛从癌毒理论辨治肺癌经验述要[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2879-2882.
- Cai Y, Chen Y B, Ye F, et al. Brief on TCM master ZHOU Zhong-ying's experience in the treatment of lung cancer based on cancerous toxin theory [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(6): 2879-2882.
- [6] 刘洪瑞. 齐元富教授运用清热解毒法治疗肺癌的用药配伍规律及特色研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- Liu H R. Study on the compatibility and characteristics of drugs used by Professor Qi Yuanfu in the treatment of lung cancer by clearing away heat and toxic materials [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [7] 林丽珠,王思愚,黄学武. 肺癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(6): 1-17.
- Lin L Z, Wang S Y, Huang X W. Expert consensus on the diagnosis and treatment of lung cancer by integrated traditional Chinese and western medicine [J]. J Oncol Chin Med, 2021, 3(6): 1-17.
- [8] Cotechini T, Atallah A, Grossman A. Tissue-resident and recruited macrophages in primary tumor and metastatic microenvironments: Potential targets in cancer therapy [J]. Cells, 2021, 10(4): 960.
- [9] Boutilier A J, ElSawa S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995.
- [10] Dai X M, Lu L S, Deng S K, et al. USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming Tumor-associated Macrophages in Lung Cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9332-9347.
- [11] Wang C C, Feng L, Su J Y, et al. Polysaccharides from *Epimedium koreanum* Nakai with immunomodulatory activity and inhibitory effect on tumor growth in LLC-bearing mice [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 207: 8-18.
- [12] Wu C Y, Cherng J Y, Yang Y H, et al. Danshen improves survival of patients with advanced lung cancer and targeting the relationship between macrophages and lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 90925-90947.
- [13] Xu F, Cui W Q, Wei Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 207.
- [14] 赵蓓,殷亦男,王程燕,等. 牡荆素调控M1/M2型巨噬细胞极化抗肺腺癌转移的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2456-2461.
- Zhao B, Yin Y N, Wang C Y, et al. Mechanism of vitexin on regulation of M1/M2 macrophages polarization against metastasis of lung adenocarcinoma [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(20): 2456-2461.
- [15] Li H L, Huang N, Zhu W K, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh₂ [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 579.
- [16] Cui L Y, Yang G D, Ye J N, et al. Dioscin elicits anti-tumour immunity by inhibiting macrophage M2 polarization via JNK and STAT3 pathways in lung cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(16): 9217-9230.
- [17] Tong L, Jiménez-Cortegana C, Tay A H M, et al. NK cells and solid tumors: Therapeutic potential and persisting obstacles [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 206.
- [18] Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2278.
- [19] Fabbri M. Natural killer cell-derived vesicular miRNAs: A new anticancer approach? [J]. Cancer Res, 2020, 80(1): 17-22.
- [20] 钱程,施丹,武宁,等. 姜黄素对放疗致Lewis肺癌荷瘤小鼠机体损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 35(6): 1650-1652.
- Qian C, Shi D, Wu N, et al. Protective effect of curcumin on body damage of Lewis lung cancer-bearing mice induced by radiotherapy [J]. Chin J Gerontol, 2014, 35(6): 1650-1652.
- [21] 阎学伟,龚陈媛,祝晓雯,等. 玫瑰树碱促进NK细胞识别与杀伤非小细胞肺癌细胞的研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1240-1247.
- Yan X W, Gong C Y, Zhu X W, et al. Research on ellipticine promoting NK cells to recognize and kill non-small cell lung cancer cells [J]. Chin Pharmacol Bull,

- 2020, 36(9): 1240-1247.
- [22] 孙御芳. 丹参酮IIA增强NK细胞抗非小细胞肺癌效应的作用与分子免疫机制 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
Sun Y F. Effect of tanshinone IIA on enhancing the anti-non-small cell lung cancer effect of NK cells and its molecular immune mechanism [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [23] 王晓燕, 刘畅, 朴星虎, 等. 大黄素通过调节体外扩增NK细胞杀伤肺癌A549细胞的实验研究 [J]. 辽东学院学报: 自然科学版, 2019, 26(2): 102-106.
Wang X Y, Liu C, Piao X H, et al. Effects of emodin on killing lung cancer A549 cells through *in vitro* expansion of NK cells: An experimental study [J]. J East Liaoning Univ Nat Sci Ed, 2019, 26(2): 102-106.
- [24] Hegde S, Leader A M, Merad M. MDSC: Markers, development, states, and unaddressed complexity [J]. Immunity, 2021, 54(5): 875-884.
- [25] Motallebnezhad M, Jadidi-Niaragh F, Qamsari E S, et al. The immunobiology of myeloid-derived suppressor cells in cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1387-1406.
- [26] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(2): 121-137.
- [27] Wang Y Y, Fan X W, Wu X W. *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLP) enhances antitumor immune response by regulating differentiation and inhibition of MDSCs via a CARD9-NF- κ B-IDO pathway [J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20201170.
- [28] 赵依琳. 白藜芦醇对G-MDSCs数量和功能的影响及其在抗肿瘤免疫中的作用 [D]. 镇江: 江苏大学, 2018.
Zhao Y L. Effect of resveratrol on the quantity and function of G-MDSCs and its role in anti-tumor immunity [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2018.
- [29] Liu D, You M, Xu Y J, et al. Inhibition of curcumin on myeloid-derived suppressor cells is requisite for controlling lung cancer [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 39: 265-272.
- [30] Shang Q H, Yu X Y, Sun Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: A new strategy for tumor immunotherapy [J]. Biomedicine Pharmacother, 2024, 170: 115976.
- [31] Lee Y H, Tsai K W, Lu K C, et al. Cancer as a dysfunctional immune disorder: Pro-tumor TH1-like immune response and anti-tumor TH α β immune response based on the complete updated framework of host immunological pathways [J]. Biomedicines, 2022, 10 (10): 2497.
- [32] Cheng M, Durm G, Hanna N, et al. Can radiotherapy potentiate the effectiveness of immune checkpoint inhibitors in lung cancer? [J]. Future Oncol, 2017, 13 (28): 2503-2505.
- [33] Liu C, Wu S K, Meng X Y, et al. Predictive value of peripheral regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing radiotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8 (26): 43427-43438.
- [34] 张燕丽, 张雪伟, 岳秋娟, 等. 红景天乙醇提取物调节Lewis肺癌荷瘤小鼠肿瘤浸润T细胞数量并增强抗肿瘤免疫效应 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(2): 103-108.
Zhang Y L, Zhang X W, Yue Q J, et al. Ethanol extract of *Rhodiola rosea* L. regulates the number of tumor infiltrating T cells to enhance antitumor effect in Lewis lung cancer-bearing mice [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2019, 35(2): 103-108.
- [35] 蒲有为. 龙葵多糖的提取分离及免疫调节机制的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
Pu Y W. Study on extraction and separation of polysaccharide from *Solanum nigrum* and its immunoregulatory mechanism [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [36] 路海滨, 高洋, 禹珊珊, 等. 山豆根多糖对Lewis肺癌小鼠抑瘤作用及免疫功能影响的实验研究 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1459-1462.
Lu H B, Gao Y, Yu S S, et al. Experimental study of the effect of the sophorae tonkinensis polysaccharide on the tumor inhibition and immune function in Lewis lung cancer bearing mice [J]. J Cent Univ Finance Econ, 2018, 41(6): 1459-1462.
- [37] 姜怡, 蔡雨晴, 张朋, 等. 益气养阴解毒方及黄芪甲苷体外对CTLA-4介导的肺癌免疫逃逸的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2173-2177.
Jiang Y, Cai Y Q, Zhang P, et al. Effects of Yiqi Yangyin Jiedu recipe and astragaloside IV on immune escape of lung cancer mediated by CTLA-4 *in vitro* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(8): 2173-2177.
- [38] 刘艳玲, 袁娟, 郭敏, 等. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨黄芪多糖对肺癌小鼠免疫功能的影响及对Th1/Th2的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 676-682.
Liu Y L, Yuan J, Guo M, et al. Effect of astragalus polysaccharides based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway on immune function of lung cancer mice and its regulatory effect on Th1/Th2 [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(6): 676-682.
- [39] 李燕华, 李从元, 赵方允, 等. 白花蛇舌草多糖对Lewis肺癌荷瘤小鼠Th1/Th2漂移及肿瘤微血管形成的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(3): 747-752.

- Li Y H, Li C Y, Zhao F Y, et al. Effects of *Hedyotis diffusa* polysaccharide on Th1/Th2 drift and tumor microvascular formation in Lewis lung cancer-bearing mice [J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(3): 747-752.
- [40] Peng J Z, Yu Z G, Xue L, et al. The effect of foxp3-overexpressing Treg cells on non-small cell lung cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5860-5868.
- [41] Scott E N, Gocher A M, Workman C J, et al. Regulatory T cells: Barriers of immune infiltration into the tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2021, 12: 702726.
- [42] Sahin E, Sahin M. Epigenetical targeting of the *FOXP3* gene by S-adenosylmethionine diminishes the suppressive capacity of regulatory T cells *ex vivo* and alters the expression profiles [J]. J Immunother, 2019, 42(1): 11-22.
- [43] Kareva I. Metabolism and gut microbiota in cancer immunoediting, CD8/treg ratios, immune cell homeostasis, and cancer (immuno) therapy: Concise review [J]. Stem Cells, 2019, 37(10): 1273-1280.
- [44] 林钰久, 柴树人, 龙坤兰, 等. 三叶青黄酮对荷Lewis肺癌小鼠免疫功能及肿瘤组织凋亡相关蛋白的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 8-15.
- Lin Y J, Chai S R, Long K L, et al. Effects of *Tetragium hemsleyanum* Diels et Gilg flavone on immune function and apoptosis-related proteins in tumor tissues of Lewis lung cancer mice [J]. Nat Prod Res Dev, 2021, 33(1): 8-15.
- [45] 刘浩明, 华毛, 张莉, 等. 秦皮乙素调节Lewis肺癌小鼠的免疫功能及抑瘤作用研究 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 40-45.
- Liu H M, Hua M, Zhang L, et al. Study on the effect of esculetin on regulating immune function and tumor inhibition in mice with Lewis lung cancer [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(5): 40-45.
- [46] Bi E G, Li R, Bover L C, et al. E-cadherin expression on multiple myeloma cells activates tumor-promoting properties in plasmacytoid DCs [J]. J Clin Invest, 2018, 128(11): 4821-4831.
- [47] Bandola-Simon J, Roche P A. Dysfunction of antigen processing and presentation by dendritic cells in cancer [J]. Mol Immunol, 2019, 113: 31-37.
- [48] Matsuo K, Yoshie O, Kitahata K, et al. Recent progress in dendritic cell-based cancer immunotherapy [J]. Cancers, 2021, 13(10): 2495.
- [49] 贺拥军, 岳秋娟, 张敏. 藏药红景天武诱导DC成熟并增强T细胞抑制肺癌的实验研究 [J]. 现代免疫学, 2015, 35(3): 226-229.
- He Y J, Yue Q J, Zhang M. SRR promotes maturation of dendritic cells whereby enhances suppression of lung cancer by T cells-an experimental study [J]. China Ind Econ, 2015, 35(3): 226-229.
- [50] 张雪伟, 张燕丽, 文泽馨, 等. 红景天苷通过TLR4调控DC提高T细胞对肺癌3LL细胞的杀伤力 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(1): 37-41.
- Zhang X W, Zhang Y L, Wen Z X, et al. Salidroside regulates DC through TLR4 to increase the lethality of T cells to lung cancer 3LL cells [J]. Chin J Cancer Biother, 2020, 27(1): 37-41.

[责任编辑 刘东博]