

中医药调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌的研究进展

林亚杰^{1,2}, 李东东^{2*}, 陈 蕾^{1,2}, 马 帅^{1,2}, 郑成垒^{1,2}, 张 娟^{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

摘要: 结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第 3 位与第 2 位。随着我国居民饮食结构的改变, 结直肠癌发病率呈持续上升趋势。肿瘤微环境 (TME) 是肿瘤细胞赖以生存的复杂内环境, 免疫细胞作为其关键组成部分, 直接决定机体免疫系统对肿瘤细胞的识别与清除能力, 在结直肠癌的发生发展、侵袭转移及免疫逃逸过程中发挥着核心调控作用。中医药凭借多成分、多靶点、多通路的整体调节优势, 在调控结直肠癌免疫微环境方面展现出独特的应用潜力。研究表明, 多糖类、黄酮类、皂苷类等中药活性成分, 以及四君子汤、痛泻要方、参苓白术散等经典复方, 可通过调控肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs)、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (NK)、树突状细胞 (DCs)、髓源性抑制细胞 (MDSCs) 等关键免疫细胞功能, 改善结直肠癌的免疫抑制状态, 进而抑制肿瘤进展。系统综述近年来中药活性成分及复方通过调控免疫细胞干预结直肠癌的分子机制研究进展, 以期对结直肠癌免疫治疗策略的优化提供新的思路与实验参考。

关键词: 结直肠癌; 中医药; 肿瘤免疫微环境; 免疫细胞; 分子机制; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫治疗

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376(2026)03 - 1042 - 16

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.028

Research progress on regulation of tumor-associated immune cells by traditional Chinese medicine in intervention of colorectal cancer

LIN Yajie^{1,2}, LI Dongdong², CHEN Lei^{1,2}, MA Shuai^{1,2}, ZHENG Chenglei^{1,2}, ZHANG Juan²

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

2. First Oncology Ward, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Colorectal cancer is a common malignant tumor in clinical practice, with its incidence and mortality ranking third and second among all malignant tumors respectively. With the change in dietary structure of Chinese residents, the incidence of colorectal cancer has been continuously increasing. The tumor microenvironment (TME) is a complex internal environment in which tumor cells survive, and immune cells, as its key components, directly determine the ability of the body's immune system to recognize and eliminate tumor cells. In the process of the occurrence, development, invasion, metastasis, and immune escape of colorectal cancer, the TME plays a core regulatory role. Traditional Chinese medicine, with its overall regulatory advantages of multiple components, multiple targets, and multiple pathways, shows unique application potential in regulating the immune microenvironment of colorectal cancer. Studies have shown that active components of traditional Chinese medicine such as polysaccharides, flavonoids, and saponins, as well as classic formulas such as Sijunzhi Decoction, Tongxieyao Fang, and Shenling Baizhu Powder, can regulate the functions of key immune cells such as tumor-associated macrophages (TAMs), T lymphocytes, natural killer cells (NK), dendritic cells (DCs), and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), thereby improving the immunosuppressive state of colorectal cancer and inhibiting tumor progression. This systematic review summarizes the research progress in the molecular mechanisms of traditional Chinese medicine active components and formulas regulating immune cells in the intervention of colorectal cancer in recent years, with the aim of providing new ideas and

收稿日期: 2025-11-22

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); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2115); 河南省中医院博士科研基金资助项目 (2022BSJ07); 河南省中医院博士科研基金资助项目 (2023BSJ02); 河南中医药大学 2024 年度研究生社会调研类项目 (2024SHDY011); 河南中医药大学研究生科研创新项目 (2022KYCX057)

作者简介: 林亚杰 (2001—), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治恶性肿瘤疾病研究。E-mail: 16603744019@163.com

***通信作者:** 张 娟 (1982—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: cancer126@126.com

李东东 (1990—), 男, 博士, 主治医师, 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

experimental references for the optimization of immunotherapy strategies for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; traditional Chinese medicine; tumor immune microenvironment; immune cells; molecular mechanism; tumor-associated macrophage; immunotherapy

结直肠癌是全球发病率和死亡率居高不下的恶性肿瘤之一。据美国癌症协会最新报告显示, 2025 年美国结直肠癌预计新发病例 154 270 例、死亡病例 52 900 例, 分别位列所有恶性肿瘤发病第 3 位、死亡第 2 位^[1]。随着社会经济的快速发展及居民饮食结构的西方化转变, 中国结直肠癌的疾病负担持续加重, 且发病年龄呈现明显年轻化态势。遗传因素(如林奇综合征)与不良生活方式(如吸烟、酗酒、肥胖)是引发上述现象的关键危险因素^[2]。

与手术、化疗、放疗等传统治疗手段不同, 免疫治疗可通过特定途径直接诱导或重新激活患者自身免疫应答, 从而杀伤肿瘤细胞。近年来, 免疫检查点抑制剂(ICIs)的临床应用为结直肠癌治疗带来突破性进展, 尤其微卫星高度不稳定型(MSI-H)患者对程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)抑制剂表现出显著应答。然而, 微卫星稳定型(MSS)结直肠癌患者占有病例的 85% 以上, 此类患者肿瘤免疫原性低、免疫抑制性微环境显著, 导致 ICIs 治疗疗效有限^[3-4]。此外, 免疫治疗相关不良反应(如结肠炎、肝炎等)也进一步限制了其临床推广与应用。因此, 寻找可逆转肿瘤免疫抑制状态的新疗法, 已成为当前结直肠癌免疫相关研究的重要方向。

中医药治疗结直肠癌具有多维度优势, 包括协同增强疗效、改善患者生活质量、减轻治疗相关不良反应及增强机体免疫功能等。近年来研究发现, 中药活性成分及复方可通过调控肿瘤微环境(TME)中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞(DCs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等免疫细胞功能, 重塑抗肿瘤免疫微环境(TIME), 进而抑制结直肠癌进展^[5]。本综述旨在对中药活性成分及复方调控 TME 免疫细胞、重塑抗 TIME 的相关研究进行系统梳理与总结, 为结直肠癌免疫治疗提供新的思路与参考。

1 结直肠癌与肿瘤相关免疫细胞

TME 是指肿瘤组织内部及其周围, 由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞、信号分子及细胞外基质共同构成的复杂生态系统^[6]。TIME 作为 TME 的功能核心, 主导肿瘤免疫清除与免疫逃逸过程, 在肿

瘤免疫应答中发挥决定性作用。在结直肠癌发生发展过程中, TIME 的组成及功能状态与其进展密切相关。TIME 主要包含多种免疫细胞成分, 如 TAMs、T 淋巴细胞、调节性 T 细胞(Tregs)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、树突状细胞(DCs)及髓源性抑制细胞(MDSCs)等^[7]; 同时涵盖多种细胞因子、趋化因子及免疫检查点分子, 例如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)家族、转化生长因子(TGF-) β , 以及 PD-1/PD-L1 等。这些组分相互作用、协同调控, 共同塑造出支持结直肠癌进展与转移的稳态微环境, 在结直肠癌免疫治疗中发挥关键调控作用。

1.1 TAM 细胞

TAMs 起源于骨髓髓系前体细胞或组织定居巨噬细胞, 是 TIME 中含量最丰富、功能最复杂的免疫细胞亚群之一。在肿瘤细胞分泌的 C-C 趋化因子配体 2(CCL2)等趋化因子的募集作用下, TAMs 被招募至肿瘤组织, 并可根据微环境信号极化形成不同功能表型。其中, M1 型 TAMs 可有效吞噬肿瘤细胞, 同时分泌 TNF- α 、IL-12 等促炎细胞因子, 激活 T 细胞免疫应答, 进而增强机体抗肿瘤免疫效应; 而 M2 型 TAMs 则通过分泌 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子, 直接抑制 T 细胞的活化与杀伤功能, 最终助力肿瘤细胞实现免疫逃逸^[8]。在结直肠癌的发生发展过程中, 肿瘤细胞可通过分泌集落刺激因子-1(CSF-1)等细胞因子, 诱导肿瘤浸润巨噬细胞向 M2 型表型极化。M2 型 TAMs 的异常增多, 不仅会显著抑制 T 细胞介导的肿瘤免疫监视作用, 还可促进肿瘤血管新生与远处转移, 进而加速结直肠癌的恶性演进进程^[9]。

1.2 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞起源于骨髓中的造血干细胞, 在 TIME 中发挥核心作用的主要是细胞毒性 T 淋巴细胞、辅助性 T 淋巴细胞(Th)及调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)。细胞毒性 T 淋巴细胞通常指 CD8⁺ T 细胞, 可通过分泌 IL-2、IL-12、IFN- γ 等细胞因子以及穿孔素、颗粒酶, 精准识别并直接杀伤肿瘤细胞, 是抗结直肠癌的“主力杀手”^[10]。

辅助性 T 淋巴细胞通常指 CD4⁺ T 细胞, 可进

一步分化为 Th1、Th2、Th17 等多种功能亚群^[11]。其中, Th1 细胞通过分泌 IL-2、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 及 T-box 转录因子 (T-bet), 激活 CD8⁺ T 细胞及巨噬细胞, 从而促进抗肿瘤免疫反应的发生。与之相反, Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子, 抑制 CD8⁺ T 细胞及 DCs 的功能, 进而促进肿瘤进展及免疫逃逸。Th17 细胞则通过分泌 IL-17、IL-21、IL-22 及趋化因子 CCL20, 既能够招募中性粒细胞引发炎症性抗肿瘤反应, 也可促进肿瘤相关血管生成及转移, 助力肿瘤的恶性进展^[12]。

Treg 细胞又称“抑制性 T 细胞”, 是一类特殊的免疫细胞亚群, 其特征性标志为叉头框 P3 蛋白 (Foxp3) 的表达。Treg 细胞可分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制性细胞因子, 通过抑制其他淋巴细胞的免疫应答、维持机体免疫耐受, 从而促进结直肠癌的发生发展^[13]。

1.3 NK 细胞

NK 细胞作为固有免疫的核心效应细胞, 无需依赖抗原提呈与特异性识别, 可直接、快速地对肿瘤细胞发起杀伤攻击。其主要通过释放穿孔素和颗粒酶, 在靶细胞膜上形成孔道并诱导其凋亡, 进而实现对肿瘤细胞的高效快速杀伤。活化后的 NK 细胞还可分泌 IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13 等细胞因子, 以此激活巨噬细胞与 CD8⁺ T 细胞介导的免疫应答^[14]。研究表明, NK 细胞的功能状态与结直肠癌的疾病进展及临床预后密切相关。在结直肠癌的 TIME 中, TGF- β 等抑制性分子的作用, 以及细胞间的直接接触, 可显著抑制 NK 细胞的活化与效应功能, 诱导其发生功能障碍, 这也是 NK 细胞难以有效浸润至实体肿瘤组织内部的重要原因。而肿瘤组织中 NK 细胞的高水平浸润, 往往与结直肠癌患者更优的疾病控制效果及更低的远处转移风险密切相关^[15]。

1.4 DC 细胞

DCs 是体内功能最强大的专职抗原提呈细胞, 可高效捕获、摄取肿瘤抗原, 经加工处理后提呈给 T 细胞, 进而启动特异性 T 细胞免疫应答^[16]。然而, 在抑制性 TIME 中, DCs 的功能常被削弱或“驯化”, 使其抗原提呈能力显著降低, 无法有效激活 T 细胞, 最终促进肿瘤细胞免疫逃逸。研究表明, 结直肠癌患者外周血中 DCs 的表型呈现“未成熟”或“半成熟”状态, 具体表现为 CD83、CD86、HLA-DR 及 CCR7 等成熟标志性分子表达下调, 进而导致其迁移能力、共刺激功能及抗原提呈效率全面受损^[17]。DCs 的这

种功能抑制不仅直接阻碍 T 细胞活化, 还可与 M2 型 TAMs 等抑制性细胞及其分泌的 IL-10、TGF- β 等细胞因子协同作用, 共同抑制抗肿瘤免疫应答。

1.5 MDSCs 细胞

MDSCs 起源于骨髓造血干细胞。生理状态下, 髓系前体细胞可正常分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞或 DC 细胞。然而, TIME 中, 肿瘤细胞分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、IL-6 等细胞因子, 会导致髓系细胞发育阻滞, 进而使未成熟 MDSCs 在骨髓和脾脏中大量扩增、聚集, 并被诱导向肿瘤部位迁移。MDSCs 可通过高表达精氨酸酶 1 (ARG1)、活性氧 (ROS) 及诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), 导致 T 细胞 DNA 损伤、蛋白质功能异常, 同时抑制 T 细胞增殖及细胞因子分泌, 最终促进肿瘤免疫逃逸^[18]。此外, MDSCs 还可与 Tregs、TAMs 等其他免疫抑制性细胞形成协同抑制网络, 共同塑造免疫抑制性 TIME。目前, 通过抑制 MDSCs 的生成、募集、活化或功能活性, 已成为增强肿瘤免疫治疗疗效的重要策略^[19]。

1.6 其他免疫细胞

在 TIME 中, 除以上主要免疫细胞外, 还包括单核细胞、B 淋巴细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞群体。它们通过直接杀伤肿瘤细胞、参与抗原提呈、分泌细胞因子等方式, 协同调控 TIME 的免疫状态与功能平衡。

综上所述, TIME 中的免疫细胞可根据其功能划分为 2 大类: 具有抗肿瘤作用的细胞主要包括 M1 型巨噬细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、Th1 细胞、NK 细胞和 DCs; 而具有促肿瘤作用的细胞主要包括 M2 型巨噬细胞、Th2 细胞、Tregs 和 MDSCs。这 2 类细胞相互拮抗, 共同塑造 TIME 并影响结直肠癌的进展与免疫应答。

2 中医药调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌

祖国医学中虽无“结直肠癌”的明确病名, 但结合其临床证候特点, 该病可归属于中医“脏毒”“肠覃”“锁肛痔”等范畴。国医大师徐景藩^[20]提出, 肠癌的本质是外毒与内毒相互感召, 日久缠结凝聚而成, 并创立四通法, 以达通滞化痰、消肿散结之效。国医大师刘嘉湘^[21]则强调“正虚是癌发之因、扶正为治瘤之要”, 着重指出“扶正重在健中, 气机贵乎升降”的治疗理念。朴炳奎教授^[22]进一步明确, 结直肠癌发病多以脾虚为本, 主张治疗应以“健脾

为先, 顺应四时”为核心原则。

综上所述, 结直肠癌的中医病机总属本虚标实, 临床治疗中常采用益气扶正、益气活血、疏肝健脾、清热化湿等治法, 其核心目的在于增强机体自身抗病能力, 抑制结直肠癌的进展。值得关注的是, 上述中医证候与 TME 之间存在密切的生物学关联。例如, “脾虚”“正虚”等本虚证候, 多伴随机体免疫监视功能低下, 具体表现为 T 细胞耗竭、MDSCs 积累增多、M2 型巨噬细胞极化等免疫抑制性微环境特征^[23]; 而“湿热”“血瘀”等标实证候, 则常与局部炎症反应加重、血管生成异常及免疫细胞浸润紊乱密切相关^[24]。因此, 在中医理论指导下, 扶正祛邪治法不仅体现于对机体的整体调治, 更可通过调控肿瘤相关免疫细胞的功能状态, 重塑 TIME, 进而为结直肠癌的中西医结合防治提供具有深度的理论支撑与实践路径。

2.1 中药活性成分

中药活性成分是从天然药用植物、动物或矿物中分离提纯的化学成分, 具有明确分子结构和药理活性, 是中药现代化研究的核心载体^[25]。研究表明, 多糖类、黄酮类、酯类、酚类、皂苷类及生物碱类等多种中药单体, 可通过调控 Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子(NF)- κ B、信号转导与转录激活因子 6 (STAT6) 等关键信号通路、调节 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞平衡、促进 M1 型巨噬细胞极化等多种免疫途径, 重塑 TIME, 从而有效抑制结直肠癌的进展。

2.1.1 多糖类 多糖类活性成分是由单糖分子通过糖苷键缩合而成的高分子聚合物, 具有抗肿瘤、调节免疫、低毒性等特点^[26], 如黄芪多糖、蛇床子多糖、岩藻聚糖及白术多糖等可通过调控 TLR4、NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路和 T 淋巴细胞、MDSCs 等免疫细胞发挥抗结直肠癌作用。

黄芪多糖是中药黄芪中提取的活性多糖成分, 体外研究表明, 该多糖不仅可通过抑制吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 蛋白表达解除机体免疫抑制状态、促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 还能与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联用, 有效降低后者所致的胃肠道毒性, 并协同增强机体 T 细胞免疫功能^[27]。结合动物实验结果进一步证实, 黄芪多糖还可协同 PD-1 抑制剂, 显著提升 CD8⁺ T 细胞比例, 下调 PD-1/PD-L1 通路及免疫抑制因子的表达水平, 同时改善胸腺免疫功能^[28]。上述研究结果提示, 黄芪多糖具有多靶点、多途径

的免疫调节潜能, 为化疗与 ICIs 联合应用等中西医协同治疗策略提供了坚实的机制依据; 未来通过深化其作用机制研究及临床验证, 有望使其成为结直肠癌联合治疗方案中的重要组成部分。

研究发现, 蛇床子多糖可通过激活 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 促进一氧化氮 (NO) 及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-1 等促炎因子的表达, 进而增强巨噬细胞的免疫活性。同时, 该多糖还能上调 NK 细胞中 IFN- γ 、自然杀伤细胞受体 G44 (NKGp44) 分子的表达水平, 增强 NK 细胞毒性, 最终发挥抗结直肠癌作用^[29]。

岩藻聚糖是从海藻、昆布等中药材中提取的活性多糖, 其与白术多糖均能通过激活 TLR4 抑制结直肠癌进展, 但二者作用的信号通路及靶向细胞存在明显差异。其中, 岩藻聚糖主要通过上调磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 诱导巨噬细胞向 M1 型促炎表型分化, 从而逆转 TME 中的免疫抑制状态^[30]; 而白术多糖则通过 TLR4/髓样分化因子 88 (MyD88) /肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF-6) /NF- κ B 信号轴, 提升 CD4⁺ T 细胞比例并减少 MDSCs 数量, 增强机体抗肿瘤免疫应答^[31]。二者从不同途径协同调控机体免疫细胞功能, 为中药多糖在结直肠癌免疫治疗中的临床应用提供了坚实的实验支撑。

2.1.2 黄酮类 黄酮类化合物广泛存在于多种中药材中, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等生物活性^[32], 荔枝核原花青素、淫羊藿苷、槲皮素、山柰酚等代表性黄酮类成分, 可通过调节 MDSCs 比例、巨噬细胞极化及 T 细胞肿瘤组织浸润等途径发挥抗结直肠癌作用。

荔枝核原花青素是从中药材荔枝核中提取的黄酮类化合物, 该成分可下调 TLR4 表达, 抑制 NF- κ Bp65 活化及炎症因子释放, 减少巨噬细胞异常极化, 同时促进 CD8⁺ T 细胞向肿瘤组织浸润, 进而发挥抑制结直肠癌进展的作用^[33]。淫羊藿苷可显著抑制 MDSCs 增殖并促进其凋亡, 下调多形核髓源性抑制细胞 (PMN-MDSCs) 与单核髓源性抑制细胞 (Mo-MDSCs) 比例, 降低免疫抑制基因精氨酸酶-1 (Arg-1)、诱导型 iNOS 的表达, 同时促进 Mo-MDSCs 向 DCs 分化, 以此逆转肿瘤免疫抑制微环境, 最终抑制结直肠癌的侵袭与转移^[34]。网络药理学研究表明, 鱼腥草中的槲皮素与山柰酚可下调

IL1B、基质金属蛋白酶 9(*MMP9*)、趋化因子 *CXCL8* 及 *IL6* 等核心靶基因表达, 通过调控晚期糖基化终末产物 (AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 信号通路抑制结直肠癌细胞增殖并诱导其凋亡; 进一步体内外实验证实, 该 2 类成分还可增强中性粒细胞的肿瘤组织浸润能力, 降低 *IL-1β*、*IL-6* 等促炎因子表达水平, 有效提升机体针对肿瘤的免疫应答能力^[35]。多甲氧基黄酮为陈皮等中药材中的特征黄酮类成分, 可显著抑制结直肠癌肿瘤生长, 其抗结直肠癌作用机制与诱导肿瘤细胞铁死亡密切相关。研究显示, 该成分能下调铁死亡相关基因基质金属蛋白酶抑制剂 1 (*TIMP1*) 及免疫检查点 *PD-L1* 的表达, 同时促进 *CD4⁺* T 细胞向 TME 浸润, 进而通过铁死亡诱导与肿瘤免疫调节的双重途径发挥抗结直肠癌作用, 但其具体作用靶点、调控通路及与临床现有疗法的协同应用策略仍有待进一步深入探索^[36]。

2.1.3 酚类 酚类化合物的结构特征为羟基直接连于苯环, 该类化合物具备抗氧化、抗炎、抗菌等多种生物活性^[37]。其中珠子草素、长叶素 C、藤黄酮 K 等酚类活性成分可通过调控糖原合成酶激酶 3β (*GSK3β*) /β-连环蛋白 (*β-catenin*)、无翅蛋白 5a (*Wnt5a*) /c-Jun N-氨基末端激酶 (*JNK*) 等关键信号通路, 改善 TIME, 进而发挥抗结直肠癌的药理作用。

珠子草素可通过激活 *GSK3β* 通路, 抑制 *β-catenin* 及其下游靶基因细胞周期蛋白 D1(*CyclinD1*) 的表达, 显著提升结直肠癌大鼠模型的脾脏指数、胸腺指数及淋巴细胞比例, 最终实现抑制肿瘤细胞增殖、改善机体免疫功能的效应^[38]。长叶素 C 与藤黄酮 K 均为藤黄的核心酚类活性成分, 二者形成的复合物 YTE-17 可通过抑制 *Wnt5a/JNK* 信号通路的激活, 减少 TAMs 向 M2 型极化, 进而下调 Th17 细胞的糖酵解水平, 最终恢复 *Treg/Th17* 细胞亚群的平衡状态, 有效抑制结直肠癌的疾病进展^[39]。

2.1.4 酯类 酯类化合物的核心结构特征为含有羧基与羟基经脱水缩合形成的酯基, 该类化合物兼具抗肿瘤、降低不良反应及减轻刺激性等药理活性^[40]。蟾毒灵作为从名贵中药蟾酥中提取的酯类活性成分, 可促进 TAMs 向 M1 型极化, 降低分化抗原簇 (*CD*) *11b⁺*、*CD206⁺* 等 M2 型标志物占比, 进而逆转结直肠癌的耐药性^[41-42]。另有研究证实, 蟾毒灵还可下调 *IL-10*、*TGF-β* 的表达水平及乳酸含量, 抑

制缺氧微环境诱导的 TAMs 向 M2 型极化, 从而有效改善肿瘤局部的免疫抑制状态^[43]。

2.1.5 皂苷类 皂苷类成分兼具免疫调节与多通路抗肿瘤的药理活性, 其中三七皂苷、白头翁皂苷等可通过调控 *CD8⁺* T 细胞、巨噬细胞功能, 并靶向干预无翅蛋白 (*Wnt*) /*β-catenin*、*STAT6* 等信号通路, 发挥抗结直肠癌作用。

三七皂苷可靶向抑制泛素特异性肽酶 9X (*USP9X*) /*Wnt/β-catenin* 信号通路, 显著提升 *CD8⁺* T 细胞占比与细胞毒性, 上调 *TNF-α*、*IFN-γ* 的表达水平, 进而有效抑制结直肠癌细胞增殖^[44]。白头翁皂苷 A3 则可通过抑制 *STAT6* 信号通路, 下调 *p-STAT6*、*IL-10* 的蛋白表达水平, 降低 *CD206⁺* M2 型巨噬细胞的浸润比例, 从而增强机体抗肿瘤免疫应答^[45]。

2.1.6 萜类 萜类化合物天然来源十分广泛, 广泛存在于树脂、挥发油及多种中药材中, 该类化合物普遍具有脂溶性特征与极强的组织渗透能力, 可调控炎症反应、氧化应激及免疫微环境等病理生理关键环节。藤黄酸、人参皂苷 *Rh₂*、人参皂苷 *Rg₁*、巴戟天提取物、双氢青蒿素、莪术醇等萜类活性成分, 可通过调控 *PI3K/Akt*、*Wnt/β-catenin* 等信号通路, 或增强 *CD8⁺* T 细胞活性等方式, 发挥抗结直肠癌的药理作用。

藤黄酸是藤黄树中提取的天然活性成分, 可下调 *PI3K* 与磷酸化 *Akt* (*p-Akt*) 的蛋白表达, 抑制 *PI3K/Akt* 信号通路的激活, 进而显著抑制结肠癌细胞的增殖; 同时藤黄酸还可抑制 *TGF-β* 与 *Wnt/β-catenin* 信号通路, 激活抗原提呈过程并促进免疫球蛋白 A (*IgA*) 的合成与分泌, 发挥结肠癌免疫调节作用^[46]。人参皂苷 *Rg₁* 可阻断 *PD-1* 与 *PD-L1* 的结合, 上调 *IFN-γ* 与颗粒酶 B 的表达水平, 进而增强 *CD8⁺* T 细胞对肿瘤细胞的杀伤功能, 抑制结肠癌细胞的增殖与生长^[47]。双氢青蒿素可下调 *IL-8* 的表达, 促进 *Tregs* 分化, 同时抑制 *Th1* 与 *Th17* 的分化, 减轻肠道炎症反应, 进而发挥结肠癌的预防作用^[48]。莪术醇可特异性下调胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (*IGF2BP3*) 的表达, 促进结肠癌组织中 *CD4⁺* T、*CD8⁺* T 及 *NK* 的浸润, 同时降低 *Tregs* 比例并抑制血管生成标志物 *CD31* 的表达, 从而有效逆转 TME 的免疫抑制状态; 分子对接实验证实, 莪术醇可直接结合 *IGF2BP3* 的关键氨基酸残基, 明确了其靶向作用的分子机制^[49]。

2.1.7 生物碱类 生物碱类化合物的结构特征为分子中含有 1 个或多个氮原子，其独特的化学结构赋予其广泛的药理活性，涵盖镇痛、抗肿瘤、抗菌抗病毒等多种作用。如益母草碱、毛钩藤碱可分别调控环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cGAS) /干扰素基因刺激因子 (STING)、音速刺猬因子 (Shh) 信号通路，增强 T 细胞免疫应答，发挥肿瘤生长抑制作用^[25]。

其中益母草碱可通过激活 cGAS-STING 信号通路，显著增加肿瘤组织中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的浸润数量，同时提升血清中 IFN- γ 、IL-12 等细胞因子的表达水平，进而实现肿瘤生长抑制^[50]。毛钩藤碱为中药钩藤中的吲哚类生物碱，该成分可通过抑制 Shh 信号通路，下调胶质瘤相关癌基因同源物 1 (Gli1)、Smoothered 受体等通路关键蛋白的表达，同时提高肿瘤组织及外周血中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞占比，改善荷瘤小鼠的行为活动状态^[51]。上述 2 种生物碱分别从先天免疫激活、发育信号通路抑制的角度调控肿瘤免疫微环境，提示中药单体可通过不同靶点与作用途径协同增强机体抗肿瘤免疫应答，为抗肿瘤联合免疫治疗的研发提供了实验依据。

2.1.8 核苷类 核苷类化合物以可修饰的“碱基-糖苷”结构为核心，能够竞争性抑制核酸聚合酶并干扰核苷酸代谢过程，展现出抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多重药理活性。虫草素是来自冬虫夏草、蛹虫草的核苷类化合物，可下调免疫检查点 CD47 和血小板反应蛋白 1 (TSP1) 表达，减少 TSP1 与 CD47 结合，从而促进巨噬细胞的吞噬作用。研究进一步揭示，虫草素可抑制腺苷受体 A2AR/A2BR 的表达，与抗 PD-1 联用后显著提升 CD3⁺ T 细胞比例、调节 NK 细胞功能及 M1 细胞浸润，并增强对结肠癌的抗肿瘤效果^[52-53]。

核苷类化合物以可修饰的“碱基-糖苷”为核心结构，可通过竞争性抑制核酸聚合酶、干扰核苷酸代谢过程，发挥抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多重药理活性。虫草素是分离自冬虫夏草、蛹虫草的代表性核苷类化合物，该成分可下调免疫检查点 CD47 及血小板反应蛋白 1 (TSP1) 的表达水平，减少 TSP1 与 CD47 的结合作用，进而有效促进巨噬细胞的吞噬功能。相关研究进一步揭示，虫草素能够抑制腺苷受体 A2AR/A2BR 的表达，其与抗 PD-1 药物联用时，可显著提升 CD3⁺ T 细胞比例，同时调控 NK 细胞功能、促进 M1 型巨噬细胞浸润，进

而增强对结肠癌的抗肿瘤作用^[52-53]。

2.1.9 葱醌类 葱醌类化合物以其特征性的醌式共轭体系为核心，能够刺激肠道蠕动、干扰肿瘤细胞周期并抑制病原微生物生长，有抗肿瘤、抗菌抗炎等多重药理功效。

大黄素是从蓼科植物大黄中提取的葱醌衍生物，主要通过激活细胞自噬，促进 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 值上升，从而增强机体抗肿瘤免疫应答^[54]。而姜黄素则侧重于下调 CSN5 表达，降低肿瘤细胞 PD-L1 水平以逆转免疫抑制，同时促进 IL-2 和 IFN- γ 分泌，并增加 CD3⁺、CD8⁺ T 细胞在肿瘤组织中的浸润^[55]。两者从不同途径共同调节 T 淋巴细胞功能，增强免疫监视，为结直肠癌免疫治疗提供了天然候选分子。

葱醌类化合物以特征性醌式共轭体系为核心结构，可通过刺激肠道蠕动、干扰肿瘤细胞周期、抑制病原微生物增殖等途径，发挥抗肿瘤、抗菌抗炎等多重药理活性。

大黄素为蓼科植物大黄中提取的葱醌类衍生物，其主要通过激活细胞自噬通路，上调 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞占比及 CD4⁺/CD8⁺ 值，进而增强机体抗肿瘤免疫应答^[54]。姜黄素则通过下调去泛素化酶 (CSN5) 表达水平，降低肿瘤细胞 PD-L1 表达量以逆转 TME 的免疫抑制状态，同时可促进 IL-2、IFN- γ 等细胞因子分泌，并提升 CD3⁺、CD8⁺ T 细胞在肿瘤组织中的浸润程度^[55]。二者可通过不同作用途径协同调控 T 细胞免疫功能，增强机体对肿瘤的免疫监视作用，为结直肠癌免疫治疗挖掘了潜在天然候选分子。具体机制见表 1。

2.2 中药复方

中药复方融合了中医“整体观念”以及“辨证论治”思想，根据中医药理论将中药按特定原则组合配伍，达到增效减毒或扩大治疗范围的作用^[56]。在中医理论中，结直肠癌多为正气不足、肝脾失调、湿热瘀毒蕴结而成，故治疗多益气扶正、疏肝健脾、清热化痰。研究证明，中药复方如四君子汤、参苓白术散、痛泻要方、黄芩汤等通过调控 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达、促进 M1 极化、NK 细胞活化、驱动 Mo-MDSCs 的成熟分化等方式发挥抑制结直肠癌发生发展的作用。

2.2.1 益气扶正 四君子汤由人参、白术、茯苓、炙甘草 4 味药组成，为中医扶正补气的经典方剂。方中人参可增强 NK 细胞的活性与杀伤功能，提升

表 1 中药活性成分调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌的作用机制

Table 1 Mechanism of action of Chinese herbal medicine active components in regulating tumor-associated immune cells to intervene in colorectal cancer

类型	活性成分	来源	模型	给药剂量	机制
多糖类	黄芪多糖 ^[27-28]	黄芪	BALB/c 小鼠	200 mg·kg ⁻¹	IDO1↓, CD8 ⁺ T↑, PD-1/PD-L1↓
	蛇床子多糖 ^[29]	蛇床子	HCT116 细胞	10、50、100 μg·mL ⁻¹	MAPK、NF-κB 通路↑, NO、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-1↑, 巨噬细胞↑, IFN-γ、NKGp44↑, NK↑
	岩藻聚糖 ^[30]	海藻、昆布	HCT116 细胞	100、200 μg·mL ⁻¹	TLR4↑, PI3K/Akt/mTOR↑, M1↑
	白术多糖 ^[31]	白术	BALB/c 小鼠	125、250、500 mg·kg ⁻¹	TLR4/MyD88/TRAF-6/NF-κB↑, CD4 ⁺ ↑, MDSCs↓
黄酮类	荔枝核原花青素 ^[33]	荔枝核	CT26 小鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹	TLR4↓, NF-κBp65、TNF-α、IL-1β↓, CD8 ⁺ T↑, 巨噬细胞异常极化↓
	淫羊藿苷 ^[34]	淫羊藿	C57BL/6 小鼠	30、60 μmol·L ⁻¹	PMN-MDSCs、Mo-MDSCs↓, DCs↑
	槲皮素、山柰酚 ^[35]	鱼腥草	HCT116 细胞 BALB/c 小鼠	槲皮素: 20、40、80、160、320 μmol·L ⁻¹ (细胞), 50 mg·kg ⁻¹ (动物); 山柰酚: 5、10、20、40、80 μmol·L ⁻¹ (细胞)	IL1B、MMP9、CXCL8 及 IL6↓, AGE-RAGE 通路↓, IL-1B、IL6↓, 中性粒细胞↑
	多甲氧基黄酮 ^[36]	陈皮	HCT116 细胞 BALB/c 小鼠	0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 μg·mL ⁻¹ (细胞); 30 mg·kg ⁻¹ (动物)	PD-L1↓, CD4 ⁺ T↑
酚类	珠子草素 ^[38]	珠子草	Wistar 大鼠	22.5、45、90 mg·kg ⁻¹	GSK3β↑, β-catenin、CyclinD1↓, 淋巴细胞率
	长叶素 C、藤黄酮 K ^[39]	藤黄	WNT5A floxed、Villin-CreER 小鼠	25 mg·kg ⁻¹	Wnt5a/JNK 通路↓, M2↓, 维持 Th17/Treg 动态平衡
酯类	蟾毒灵 ^[41-43]	蟾酥	HCT116、CT26 细胞	12.5、25 nmol·L ⁻¹ (HCT116); 100 nmol·L ⁻¹ (CT26)	M1↑, M2↓, IL-10、TGF-β↓
皂苷类	三七皂苷 ^[44]	三七	C57BL/6J、BALB/c 小鼠	10、30 mg·kg ⁻¹	USP9X/Wnt/β-catenin 通路↓, CD8 ⁺ T↑, TNF-α、IFN-γ↑
	白头翁皂苷 A3 ^[45]	白头翁	SW480 细胞	50、75、100 mg·L ⁻¹	STAT6 通路↓, M2↓
萜类	藤黄酸 ^[46]	藤黄树	SW620 细胞	0.3、0.6、1.0、2.0、4.0 μmol·L ⁻¹	PI3K/AKT↓、Wnt/β-catenin 通路↓, TGF-β 通路↓, IgA↑, 抗原提呈↑
	人参皂苷 Rg1 ^[47]	人参	C57BL/6 小鼠	100 mg·kg ⁻¹	PD-1/PD-L1↓, IFN-γ、Granzyme B↑, CD8 ⁺ T↑
	双氢青蒿素 ^[48]	黄花蒿	HCT-116、HT-29 细胞	30 μmol·L ⁻¹	IL-8↓, Tregs 分化↑, Th1、Th17↓
	莪术醇 ^[49]	莪术	CT26、MC38 细胞、BALB/c 小鼠	40、80 μg·mL ⁻¹ (细胞) 40、80 mg·kg ⁻¹ (动物)	IGF2BP3↓, CD8 ⁺ T、CD4 ⁺ T、NK↑, Tregs↓
生物碱类	益母草碱 ^[50]	益母草	C57BL/6 小鼠	180、360 ng·g ⁻¹	cGAS-STING 通路↑, CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T↑, IFN-γ、IL-12、IL-2↑
核苷类	毛钩藤碱 ^[51]	钩藤	BALB/c 小鼠	5、10、20 mg·kg ⁻¹	Shh 通路↓, Gli1、Smo↓, CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T↑
	虫草素 ^[52-53]	冬虫夏草	CT26 细胞 BALB/c 小鼠	25、50、100 μmol·L ⁻¹ (细胞) 40、50 mg·kg ⁻¹ (动物)	TSP1、CD47↓, A2AR/A2BR↓, M1↑ CD3 ⁺ T↑, NK↑

表 1 (续)

类型	活性成分	来源	模型	给药剂量	机制
蒽醌类	大黄素 ^[54]	大黄	BALB/c 小鼠	100 mg·kg ⁻¹	CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T \uparrow
	姜黄素 ^[55]	姜黄	HCT116 细胞 BALB/c 小鼠	0.05、0.1、0.5、1、2、5、10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (细胞); 50 mg·kg ⁻¹ (动物)	CSN5 \downarrow , PD-L1 \downarrow , IL-2 和 IFN- γ \uparrow , CD3 ⁺ CD8 ⁺ T \uparrow

\uparrow -上调或激活; \downarrow -下调或抑制。

\uparrow -upregulation or activation; \downarrow -downregulation or inhibition.

机体免疫监视能力^[57]; 白术与人参相须为用, 既强化益气健脾之效, 又能调节脾胃气机, 改善肿瘤局部的免疫抑制状态; 茯苓利湿健脾, 可清除 TME 中的湿浊病理产物, 增强免疫细胞的浸润效率与功能发挥。整体而言, 该方可通过上调 P53 转录因子的表达, 促进死亡受体 DR4、DR5 的水平提升, 进而增强 NK 细胞对结直肠癌的杀伤效应^[58]。参苓白术汤在四君子汤基础上强化健脾渗湿之功, 能显著提升 M1 型巨噬细胞比例, 降低 M2 型巨噬细胞、MDSCs 及 Tregs 占比, 逆转肿瘤局部免疫抑制状态, 增强机体抗肿瘤免疫应答^[59]。

健脾解毒方遵“健脾益气、清热解毒、活血祛瘀”治则组方, 方中黄芪、党参扶助正气, 现代研究证实, 黄芪甲苷 III 等活性成分可上调 NK 细胞活化受体 NKG2D 的表达, 增强其对肿瘤细胞的识别与清除能力^[60]; 配伍白术、猪苓健运脾胃、分利湿浊, 改善热毒瘀血阻滞引发的免疫功能障碍; 佐以薏苡仁、八月札清利湿热, 野葡萄藤、红藤解毒通络、活血散结, 诸药合用可恢复机体免疫稳态。免疫调节机制研究显示, 该方可显著下调肿瘤细胞 PD-L1 的表达, 解除其对 T 细胞的免疫抑制作用, 进而增强抗肿瘤免疫应答^[61]。

薯蓣丸源自《金匮要略》, 方中薯蓣为君药, 其所含多糖成分可通过 TLR4 信号通路直接激活巨噬细胞, 促进 NO、TNF- α 等免疫因子的分泌, 同时调节肠道菌群及短链脂肪酸水平, 为机体免疫调控奠定基础^[62]; 臣药为四君子汤合四物汤, 奏气血双补之效, 可协同增强免疫器官功能及淋巴细胞增殖能力; 佐以桂枝、防风疏邪解表, 桔梗、杏仁宣降气机, 麦冬、阿胶滋阴润燥。相关研究表明, 薯蓣丸可促进巨噬细胞向 M1 型极化并上调 iNOS、IL-12 的表达, 同时抑制巨噬细胞向 M2 型极化及 Arg-1、TGF- β 1 的表达, 增强巨噬细胞的免疫吞噬功能^[63], 全方共奏扶正祛邪之效。

补肾解毒方为上海曙光医院院内经验方, 由济

川煎化裁而来。方中人参的活性成分可降低 Arg-1、CD206 等免疫抑制标志物的表达; 熟地黄、肉苁蓉等滋补肝肾、益气扶正, 为机体免疫功能恢复提供物质基础; 山慈菇、野葡萄藤可直接抑制肿瘤细胞分泌促极化因子, 阻断 M2 型巨噬细胞的活化信号通路。全方配伍精当, 不仅能提升肿瘤组织中 M1/M2 型巨噬细胞的比值, 还可上调 iNOS、干扰素调节因子 8 (IRF8) 等分化相关基因的表达, 驱动 Mo-MDSCs 成熟分化, 有效逆转肿瘤局部的免疫抑制状态^[64-65]。

鹿龙再生汤 II 号方为“国医大师”朱良春所创, 方中黄芪、仙鹤草配伍鸡血藤, 气药与血药同用, 气血双调, 兼具补肾健脾、填精益髓之效。研究证实, 该方可上调粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的表达, 促进中性粒细胞、嗜酸粒细胞及巨噬细胞的成熟分化, 进而改善骨髓造血微环境、恢复机体免疫功能, 发挥抑制结直肠癌进展的作用^[66]。

调脾安肠方由黄芪、党参、茯苓、生薏苡仁等多味中药组成, 具有益气健脾、化湿和中、疏肝养血、解毒通滞之功效。该方可上调 Th1 型细胞因子 IFN- γ 与 TNF- α 的表达, 增强机体细胞免疫功能; 同时抑制 Th2 型细胞因 IL-4、IL-10 的分泌, 减轻肿瘤局部免疫抑制状态, 从而逆转 Th1/Th2 免疫漂移, 促进 CD4⁺ T 细胞向 Th1 亚群分化, 增强机体抗肿瘤免疫能力^[67]。

2.2.2 益气活血 黄芪-莪术配伍是临床常用治疗肿瘤的组合, 黄芪为补气诸药之最, 莪术功擅破血行气、消积止痛, 兼具补益正气与活血消癥的双重作用。研究证明黄芪-莪术配伍能够降低 TGF- β 、TNF- α 、IFN- γ 的表达, 维持 Th17/Tregs 动态平衡, 改善免疫抑制状态, 从而抑制结肠癌细胞的生长^[68]。进一步研究发现, 炙黄芪在抗胃肠道炎症及免疫调节方面的作用优于炙黄芪, 其与醋莪术配伍可激活肠道特异性受体 GPR43, 进而抑制 ERK-NF- κ B 信号通路, 上调 CD4⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞

比值, 并提高 CD19⁺B 细胞百分比, 实现对 T、B 淋巴细胞比例与功能的正向调控, 最终逆转结肠癌免疫抑制^[69]。

黄芪-莪术配伍是临床治疗肿瘤的经典常用组合, 其中黄芪为补气诸药之最, 莪术功擅破血行气、消积止痛, 二者配伍兼具补益正气与活血消癥的双重功效。研究证实, 黄芪-莪术配伍可下调 TGF- β 、TNF- α 、IFN- γ 的表达水平, 维持 Th17/Tregs 细胞亚群的动态平衡, 改善 TME 的免疫抑制状态, 进而有效抑制结肠癌细胞的增殖生长^[68]。进一步研究发现, 炙黄芪在抗胃肠道炎症及免疫调节方面的作用优于炙黄芪, 其与醋莪术配伍后, 可通过激活肠道特异性受体 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43) 抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) -NF- κ B 信号通路的激活, 同时上调 CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺T 值, 提升 CD19⁺B 细胞百分比, 实现对 T、B 淋巴细胞亚群比例与功能的正向调控, 最终逆转结肠癌的免疫抑制状态^[69]。

2.2.3 疏肝健脾 痛泻要方出自《丹溪心法》, 由白术、白芍、陈皮、防风 4 味药配伍而成。方中白术为君药, 既具健脾益气之效, 其活性成分白术内酯 I 等还可抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 1 (NLRP1) 炎症小体活化, 减轻结肠炎相关癌变进程中的炎症反应; 臣药白芍所含芍药苷能调控 Toll 样受体 1 (TLR1) /NF- κ B 信号通路, 抑制促炎因子的表达; 佐药陈皮中的橙皮苷等活性成分可提升机体抗氧化水平, 调控 TGF- β 信号通路, 抑制结肠组织的异常增生; 使药防风则通过散肝舒脾、调畅气机, 缓解应激引发的神经内分泌紊乱, 进而间接改善免疫细胞功能。诸药合用, 可上调自然杀伤细胞活化受体 (NKG2D) 表达, 促进颗粒酶 B、穿孔素、IFN- γ 、TNF- α 的分泌, 推动 NK 细胞的浸润与活化^[70]; 同时上调 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞水平, 促使 Th1/Th2 免疫平衡向 Th1 型偏移, 改善 TME, 从而抑制结肠癌的发生发展^[71]。

2.2.4 清热化湿 黄芩汤出自张仲景《伤寒论》, 方中黄芩为君, 清泄大肠湿热; 芍药为臣, 敛阴和血、缓急止痛; 甘草与大枣为佐使, 缓和诸药之性。全方配伍严谨, 共奏清热止利、和中降逆之效。黄芩汤可下调 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的分泌水平, 提升 CD4⁺T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺值及 NK 细胞比例, 通过恢复机体免疫稳态、修复肠黏膜屏障, 同时抑制炎症转化进程, 进而延缓结肠癌

发生与发展^[72]。

消癌解毒方为国医大师周仲瑛基于“抗癌解毒、扶正祛邪”治则所创, 全方以白花蛇舌草为君, 功专清热解毒、抗御癌毒; 八月札、蜈蚣、僵蚕为臣, 诸药相伍共奏化痰祛瘀、解郁散结之功; 太子参、麦冬为佐, 益气养阴、扶助正气。全方标本兼顾, 共成扶正抗癌解毒之效。该方可激活 STAT4 信号通路, 诱导 IFN- γ 分泌, 增强 NK 细胞杀伤活性, 从而抑制结肠癌进展^[73]。

六神丸为临床抗肿瘤常用中成药, 方中牛黄清热凉血、解毒消肿, 可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 M2 型 TAMs 活化^[74]; 麝香活血散结、开窍通络, 能增强肿瘤局部免疫细胞的浸润与活化能力; 二者相须为用, 从先天免疫层面重塑巨噬细胞的表型与功能。雄黄燥湿化痰, 冰片开窍醒神, 蟾酥以毒攻毒、消肿散结, 珍珠解毒生肌, 诸药协同进一步抑制肿瘤细胞增殖, 减轻机体免疫损伤。全方配伍精当、协同增效, 可显著提升 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞的肿瘤浸润水平, 促进 IL-12、IFN- γ 等免疫活化因子分泌, 增强机体细胞免疫应答^[75]。

2.2.5 其他 清热化痰健脾方是以劳绍贤教授的临床经验方溃结灵为基础化裁而成, 由救必应、漏芦、白术、水蛭、甘草等多味中药配伍组成, 核心功效为活血化瘀、清热健脾。该方可下调无翅蛋白 3a (Wnt3a)、 β -catenin 及非磷酸化 β -catenin 的蛋白表达水平, 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活, 进而延缓结肠炎向结肠癌的癌变演进进程^[76]。

综上所述, 中药复方在结肠癌免疫调控中展现出多途径协同调控的整合性特征。益气扶正类复方 (四君子汤、参苓白术汤等) 以健脾益气为核心治则, 通过上调死亡受体表达、促进 M1 型巨噬细胞极化及下调 Tregs 比例等途径逆转肿瘤免疫抑制微环境, 充分体现中医“扶正固本”的核心原则; 益气活血类复方 (如黄芪-莪术配伍) 以气血并调为核心, 通过调控 Th17/Treg 细胞平衡、抑制 ERK-NF- κ B 信号通路等方式改善 TIME, 凸显“气血并调以消癥”的祛邪施治思路; 疏肝健脾类复方 (如痛泻要方) 立足肝脾同调的治则, 通过激活 NK 活性、调控 Th1/Th2 细胞平衡增强机体抗肿瘤免疫应答, 实现“调肝实脾以安肠”的干预目标; 清热化湿类复方 (如黄芩汤、消癌解毒方) 以清利湿热、解毒散结为核心, 通过抑制炎症因子释放、激活 STAT4 信号通路等途径阻断肿瘤“炎癌转化”的关

键进程。此外，清热化痰健脾方等复方还可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路，进一步延缓结直肠癌的癌变进展。上述不同治法虽施治侧重点各异，但其核心均贯穿中医“扶正祛邪”的治则要义，或健脾益气以培壮后天之本，或疏肝调气以调和脏腑枢

机，或清热化湿以祛除瘀毒之邪，诸法协同共奏调控机体免疫、抑制肿瘤进展之效，充分彰显中医“整体辨治、动态平衡”的独特干预优势。

中药复方调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌的作用机制总结见表 2。

表 2 中药复方调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌的作用机制

Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine formulations in modulating tumor-associated immune cells to intervene in colorectal cancer

类型	复方	动物/细胞模型	剂量	机制
益气扶正	四君子汤 ^[58]	HCT116 细胞、 C57BL/6 小鼠	1.6 mg·mL ⁻¹ (细胞) 2.145 g·kg ⁻¹ (动物)	P53、DR4、DR5 \uparrow , NK \uparrow
	参苓白术汤 ^[59]	BALB/c-Hpd1 小鼠	0.5 g·kg ⁻¹	M1 \uparrow , M2 \downarrow , MDSCs、Tregs \downarrow
	健脾解毒方 ^[61]	HCT116 细胞 BALB/c 小鼠	1.2 mg·mL ⁻¹ (细胞) 22 g·kg ⁻¹ (动物)	PD-L1 \downarrow
	薯蓣丸 ^[63]	BALB/c 小鼠	1.725、2.310、2.895 g·kg ⁻¹	M1 \uparrow , iNOS、IL-12 \uparrow , M2 \downarrow , Arg-1、 TGF- β 1 \downarrow
	补肾解毒方 ^[64-65]	MC38 细胞 C57BL/6 小鼠	30、90 μ g·mL ⁻¹ (细胞) 11.6、23.2 g·kg ⁻¹ (动物)	M1/M2 \uparrow , iNOS、IRF8 \uparrow , Mo-MDSCs 的成熟分化 \uparrow
	鹿龙再生汤II号方 ^[66]	BALB/c 小鼠	30、60 g·kg ⁻¹	GM-CSF \uparrow , 中性粒细胞、嗜酸粒细胞 和巨噬细胞 \uparrow
	调脾安肠方 ^[67]	BALB/c 小鼠	0.4 g·只 ⁻¹	IFN- γ 、TNF- α \uparrow , IL-4、IL-10 \downarrow , Th1/Th2 \uparrow
益气活血	黄芪-莪术配伍 ^[68]	BALB/c 小鼠	3、6、12 g·kg ⁻¹	TGF- β 、TNF- α 、IFN- γ \downarrow , 维持 Th17/Treg 动态平衡
	炙红芪-醋莪术 ^[69]	C57BL/6 小鼠	6.825 g·kg ⁻¹	GPR43 \uparrow , ERK-NF- κ B \downarrow , CD4 ⁺ T、 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T \uparrow , CD19 ⁺ B \uparrow
补脾疏肝	痛泻要方 ^[70-71]	BALB/c 小鼠	6.825、13.65、27.3 g·kg ⁻¹	NKG2D \uparrow , CD80、CD86 \uparrow CD4 ⁺ T、 CD8 ⁺ T \uparrow , NK \uparrow
清热化湿	黄芩汤 ^[72]	C57BL/6J 小鼠	9、18 g·kg ⁻¹	IL-6、TNF- α 、IL-1 β \downarrow CD4 ⁺ 、 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 、NK \uparrow
	消癌解毒方 ^[73]	HCT-116 细胞 NK-92MI 细胞	0.1%、0.5%、1% 含药血清	STAT4 \uparrow , IFN- γ \uparrow , NK \uparrow
	六神丸 ^[75]	BALB/c 小鼠	19.2 mg·kg ⁻¹	CD4 ⁺ T、CD8 ⁺ T \uparrow , IL-12、IFN- γ \uparrow
其他	清热化痰健脾方 ^[76]	C57BL/6J 小鼠	10、40 g·kg ⁻¹	Wnt/ β -catenin 通路 \downarrow

\uparrow - 上调或激活; \downarrow - 下调或抑制。

\uparrow - upregulation or activation; \downarrow - downregulation or inhibition.

3 结语与展望

中医认为，化疗药物在抑制肿瘤增殖的同时，易损伤人体正气。中药单体及复方凭借多成分、多靶点、多通路的独特优势，且不良反应发生率低，在调控结直肠癌免疫微环境方面展现出独特的应用潜力。本研究通过梳理近年来中医药调控肿瘤相关免疫细胞防治结直肠癌的研究，发现以下核心要点：(1) 在中药活性成分方面，相关研究多集中于多糖类、黄酮类、皂苷类、萜类、生物碱类等，其

中多糖类与黄酮类的研究最为丰富；中药复方则以临床经验方及经典名方为主，其治疗特点多体现为益气扶正、疏肝健脾、清热化湿。(2) 现有研究主要聚焦于 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、MDSCs 及 DCs 等，其中 T 细胞与巨噬细胞的相关研究最为广泛，而中性粒细胞、B 细胞等其他免疫细胞的研究则相对薄弱。(3) 在信号通路调控方面，当前研究多集中于 TLR4、NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR、STAT6、Wnt/ β -catenin 等通路，其中 TLR4、PI3K/Akt/mTOR

等通路多呈激活状态, NF-κB、STAT6 等通路则多被抑制。(4) 此外, 同一中药活性成分可调控多种肿瘤相关免疫细胞, 例如黄芪多糖既能促进 CD8⁺ T 细胞浸润, 又可抑制 MDSCs 的功能; 而不同中药干预同一免疫细胞时, 可能呈现协同或互补效应, 如蟾毒灵与白头翁皂苷 A3 均能抑制 M2 型巨噬细胞极化, 但其作用机制不同, 分别通过调控乳酸代谢及 STAT6 信号通路实现。(5) 近年来, 中医药与 ICI 的联合

应用备受关注。研究证实, 中药可通过增强效应 T 细胞功能、抑制 Tregs 与 MDSCs 活性、促进抗原呈递等多机制协同作用, 提升 ICI 的治疗效果; 同时, 中药可整体调节机体免疫稳态, 减轻 ICI 相关不良反应, 改善患者治疗耐受性及生活质量, 充分彰显了中西医结合协同增效的临床转化潜力。

中医药调控肿瘤相关免疫细胞干预结直肠癌作用机制见图 1。

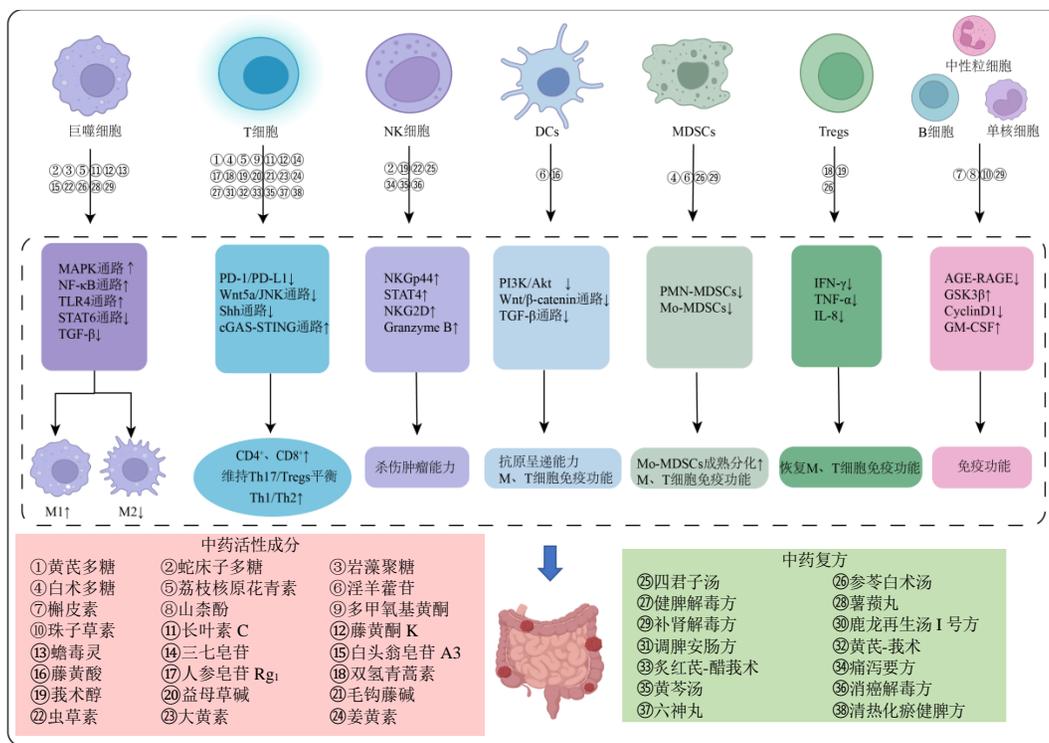


图 1 中医药调控肿瘤相关免疫细胞治疗结直肠癌的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in modulating tumor-associated immune cells for colorectal cancer

中医药在结直肠癌免疫调控领域的研究虽取得一定进展, 但现阶段研究仍存在诸多亟待解决的问题: ①作用机制阐释深度不足, 多数研究仅停留在表型观察与通路富集分析层面, 尚未对中药活性成分的直接作用靶点开展充分的实验验证; ②复方配伍的作用机制尚未明晰, 多组分间的协同调控作用缺乏系统解析, 亟待依托系统药理学与多组学技术挖掘并验证其核心活性成分; ③临床循证证据支撑不足, 现有机制研究多限于临床前阶段, 高质量临床研究较为匮乏, 严重制约了其临床转化应用进程; ④研究与应用的标准化程度偏低, 从中药材基原到制剂制备全流程缺乏统一的质量控制体系, 导致研究结果的可重复性与稳定性欠佳。

针对上述问题, 未来可从机制解析、药物开发、临床转化 3 大核心维度开展深入研究: 机制解析层

面, 可结合多细胞共培养与单细胞测序技术, 解析结直肠癌微环境中免疫细胞的互作调控网络, 同时运用指纹图谱、网络药理学等技术, 鉴定中医药调控结直肠癌免疫的关键靶点与通路; 药物开发层面, 可通过成分敲除、成分补偿等策略, 明确中药复方调控结直肠癌免疫的核心活性成分及配伍规律, 同时探索基于纳米载体的精准递送系统, 提升中药活性成分的生物利用度与靶向性; 临床转化层面, 需开展大样本、多中心随机对照临床试验, 系统评估中医药联合常规疗法治疗结直肠癌的综合疗效与安全性, 同时推动结直肠癌免疫相关生物标志物的挖掘与验证, 助力基于生物标志物指导的个体化免疫治疗。综上, 未来需构建“机制解析-成分鉴定-临床验证-标准建立”一体化的研究路径, 推动中医药在结直肠癌免疫治疗领域的精准化发展与

临床转化应用, 为结直肠癌免疫治疗提供新的思路与策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2025, 75(1): 11-45.
- [2] Eng C, Jácome A A, Agarwal R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e116-e128.
- [3] Zhao W, Jin L J, Chen P, et al. Colorectal cancer immunotherapy—Recent progress and future directions [J]. *Cancer Lett*, 2022, 545: 215816.
- [4] 张钰洋, 刘骞. 结直肠癌新辅助免疫治疗的进展与展望 [J]. *中国癌症杂志*, 2025, 35(7): 642-656.
Zhang Y Y, Liu Q. Advances and future perspectives of neoadjuvant immunotherapy in colorectal cancer [J]. *China Oncol*, 2025, 35(7): 642-656.
- [5] Miao K Y, Liu W C, Xu J T, et al. Harnessing the power of traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions to boost cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277243.
- [6] Nair R, Somasundaram V, Kuriakose A, et al. Deciphering T-cell exhaustion in the tumor microenvironment: Paving the way for innovative solid tumor therapies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1548234.
- [7] Du Q L, An Q, Zhang J J, et al. Unravelling immune microenvironment features underlying tumor progression in the single-cell era [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 143.
- [8] Meng T T, He D F, Han Z L, et al. Nanomaterial-based repurposing of macrophage metabolism and its applications [J]. *Nanomicro Lett*, 2024, 16(1): 246.
- [9] Qiu M, Lan C Y, Xia Z Y, et al. GPX2 induces macrophage M2 polarization through the MIF signaling pathway to promote colorectal cancer progression [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 331(Pt 1): 148341.
- [10] Huseni M A, Wang L F, Klementowicz J E, et al. CD8⁺ T cell-intrinsic IL-6 signaling promotes resistance to anti-PD-L1 immunotherapy [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(1): 100878.
- [11] Montauti E, Oh D Y, Fong L. CD4⁺ T cells in antitumor immunity [J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(10): 969-985.
- [12] Lei X Y, Xiao R P, Chen Z, et al. Augmenting antitumor efficacy of Th17-derived Th1 cells through IFN- γ -induced type I interferon response network via IRF7 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(47): e2412120121.
- [13] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(9): 2157-2167.
Wang C Z, Liu Y F, Zhang X Q, et al. Research progress of active components of Chinese materia Medica regulating immune cells against lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(9): 2157-2167.
- [14] Melero I, Molina C, Eguizabal C, et al. Intratumoral NK cell delivery combined with neutralization of the NKG2A pathway as treatment for solid cancer [J]. *Genes Immun*, 2024, 25(5): 437-439.
- [15] Obino V, Giordano C, Carlomagno S, et al. Colorectal cancer-infiltrating NK cell landscape analysis unravels tissue-resident PD-1(+) NK cells in microsatellite instability tumors [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1578444.
- [16] 赵长新, 侯田田, 黄芝琪, 等. 肿瘤治疗性树突状细胞疫苗的临床研究现状与未来 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(11): 3400-3408.
Zhao C X, Hou T T, Huang Z Y, et al. Current status and future of research on tumor therapeutic dendritic cell vaccines [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(11): 3400-3408.
- [17] Zhang Y C, Ji S T, Miao G, et al. The current role of dendritic cells in the progression and treatment of colorectal cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(9): 769-783.
- [18] Wang Z Y, Du X P, Xing X X, et al. Myeloid-derived suppressor cells: Orchestrators of tumor immune evasion and therapeutic vulnerabilities [J]. *Mol Cancer Res*, 2025, 23(10): 829-838.
- [19] Lasser S A, Ozbay Kurt F G, Arkhypov I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 147-164.
- [20] 谭唱, 徐丹华, 赵宇栋. 国医大师徐景藩四通法论治肠癌术后经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6485-6487.
Tan C, Xu D H, Zhao Y D. Experience of TCM master XU Jingfan in treating postoperative colorectal cancer by four descending methods [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(12): 6485-6487.
- [21] 余永鑫, 孙明瑜. 国医大师刘嘉湘运用中气理论辨治肿瘤临证撷菁 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9): 4171-4175.
Yu Y X, Sun M Y. Clinical experience of TCM master LIU Jiexiang in treating tumor by applying the theory of middle qi [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(9): 4171-4175.
- [22] 高劲, 于惠博, 熊宏泰, 等. 朴炳奎教授基于因时制宜从脾论治大肠癌经验 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(19):

- 2985-2988.
- Gao J, Yu H B, Xiong H T, et al. Professor PIAO bingkui's experience in treating colon cancer from the spleen based on "treatment according to time" [J]. World Chin Med, 2024, 19(19): 2985-2988.
- [23] 张国磊, 王宇立, 诸君, 等. 基于脾虚理论探讨肿瘤微环境及健脾中药的调节作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(4): 534-537, 551.
- Zhang G L, Wang Y L, Zhu J, et al. Based on the theory of spleen deficiency, this paper discusses the tumor microenvironment and the regulatory effect of traditional Chinese medicine for invigorating spleen [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(4): 534-537, 551.
- [24] 陈璇. 从炎-癌转化动态探析健脾解毒法防治结直肠癌 [J]. 中医学报, 2024, 39(10): 2081-2084.
- Chen X. Invigorating spleen and resolving toxin in prevention and treatment of colorectal cancer from perspective of inflammation-to-cancer transition [J]. China J Chin Med, 2024, 39(10): 2081-2084.
- [25] Lü D, Liu Y L, Tang R Y, et al. Analysis of clinical trials using anti-tumor traditional Chinese medicine monomers [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 1997-2020.
- [26] Fan J W, Zhu J S, Zhu H, et al. Potential therapeutic target for polysaccharide inhibition of colon cancer progression [J]. Front Med, 2024, 10: 1325491.
- [27] 王雅楠, 归明彬, 屈莲平, 等. 黄芪多糖抑制结肠癌肿瘤微环境 IDO1 的表达增加瘤内 CD8⁺ T 细胞浸润 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4722-4730.
- Wang Y N, Gui M B, Qu L P, et al. *Astragalus* polysaccharide inhibits IDO1 expression in colon tumor microenvironment to increase intratumoral CD8⁺ T cell infiltration [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(17): 4722-4730.
- [28] 刘超峰, 石龙国, 邢冰. 黄芪多糖通过重塑免疫微环境增强程序性死亡受体 1 抑制剂抗结肠癌作用的机制研究 [J]. 肿瘤基础与临床, 2025, 38(2): 157-161.
- Liu C F, Shi L G, Xing B. Mechanism of *Astragalus* polysaccharides enhancing the anti-colorectal cancer efficacy of programmed death-1 inhibitors by remodeling the immune microenvironment [J]. J Basic Clin Oncol, 2025, 38(2): 157-161.
- [29] Yang K M, Ge Y F, Palanisamy S, et al. *Cnidium officinale* polysaccharide enhanced RAW 264.7 cells activation and NK-92 cells cytotoxicity against colon cancer via NF- κ B and MAPKs signaling pathways [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 8): 127605.
- [30] Deng Z Z, Wu N, Suo Q S, et al. Fucoidan, as an immunostimulator promotes M1 macrophage differentiation and enhances the chemotherapeutic sensitivity of capecitabine in colon cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 222(Pt A): 562-572.
- [31] 冯子芳, 杨瑞宾. 白术多糖通过 TLR4 信号通路对结肠癌 CT26 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 231-235.
- Feng Z F, Yang R B. Effect of *Atractylodes macrocephala* polysaccharide on tumor growth and immune regulation in CT26 tumor-bearing mice with colorectal cancer via the TLR4 signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(1): 231-235.
- [32] Hasibuan P A Z, Simanjuntak Y, Hey-Hawkins E, et al. Unlocking the potential of flavonoids: Natural solutions in the fight against colon cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116827.
- [33] Yao Y, Feng S Y, Li X J, et al. *Litchi* procyanidins inhibit colon cancer proliferation and metastasis by triggering gut-lung axis immunotherapy [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 109.
- [34] 栾玉玲, 陈皖晴, 冯煜. 淫羊藿苷调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌转移的研究 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 768-774.
- Luan Y L, Chen W Q, Feng Y. Study of icariin's inhibitory effects on colorectal cancer metastasis via regulations on myeloid suppressor cells function [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(3): 768-774.
- [35] Li Y, Wu J X, Jiang S C, et al. Exploring the immunological mechanism of *Houttuynia cordata* in the treatment of colorectal cancer through combined network pharmacology and experimental validation [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(11): 9095-9110.
- [36] Duan Y Y, Wu Y, Tian J Q, et al. Elucidation of the mechanism Underlying the promotion of ferroptosis and enhanced antitumor immunity by *Citrus* polymethoxyflavones in CRC cells [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1571178.
- [37] He Q M, Liu C, Wang X H, et al. Exploring the mechanism of curcumin in the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1102581.
- [38] 张延平, 庄昆彬, 江琴, 等. 珠子草素调控 GSK3 β / β -catenin 通路对结肠癌大鼠肿瘤生长和免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(8): 2009-2013.
- Zhang Y P, Zhuang K B, Jiang Q, et al. Effects of callicariin regulating GSK3 β / β -catenin pathway on tumor growth and immune function in colon cancer rats [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(8): 2009-2013.

- [39] Sui H, Deng W L, Chai Q, et al. YTE-17 inhibits colonic carcinogenesis by resetting antitumor immune response via Wnt5a/JNK mediated metabolic signaling [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(4): 100901.
- [40] Lu C, Shang J, Xie M L, et al. Bufalin inhibits immune escape in metastatic colorectal cancer by regulating M2 macrophage polarization [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(5/6): 1467-1481.
- [41] 陈进宝, 贾琳琳, 吴文韬, 等. 蟾毒灵通过抑制 M2 型巨噬细胞极化抗结肠癌细胞耐药与上皮间质转化 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(11): 744-749.
- Chen J B, Jia L L, Wu W T, et al. Bufalin inhibits M2 macrophage polarization against drug resistance and epithelial-mesenchymal transition of colon cancer cells [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2023, 42(11): 744-749.
- [42] 唐东豪, 王杰, 贾琳琳, 等. 蟾毒灵抑制乏氧耐药细胞诱导的 M2 型巨噬细胞极化逆转结肠癌耐药 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(6): 987-993.
- Tang D H, Wang J, Jia L L, et al. Bufalin inhibits the polarization of M2 macrophages induced by hypoxic drug-resistant cells and reverses drug resistance in colon cancer [J]. *J Mod Oncol*, 2024, 32(6): 987-993.
- [43] 贾琳琳, 汪红平, 池华博文, 等. 蟾毒灵通过抑制缺氧状态下的乳酸生成调节 M2 型巨噬细胞极化逆转结肠癌耐药 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(17): 2492-2496.
- Jia L L, Wang H P, Chi H, et al. Bufalin reverses colon cancer drug resistance by inhibiting lactate production under hypoxia and regulating M2 macrophage polarization [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(17): 2492-2496.
- [44] Feng Y T, Li Y, Ma F, et al. Notoginsenoside Ft1 inhibits colorectal cancer growth by increasing CD8⁺ T cell proportion in tumor-bearing mice through the USP9X signaling pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(4): 329-340.
- [45] 范泽萍, 陈兰英, 刘鹏, 等. 白头翁皂苷 A3 通过 M2 型巨噬细胞提高人结肠癌 SW480 细胞对 5-FU 的化疗敏感性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(18): 1868-1875.
- Fan Z P, Chen L Y, Liu P, et al. Effect of anemoside A3 in improving chemosensitivity of human colon cancer SW480 cells to 5-FU through M2 macrophages [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(18): 1868-1875.
- [46] 徐亚杰, 刘彤. 藤黄酸对结肠癌细胞抑制机制及免疫作用研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(5): 541-546.
- Xu Y J, Liu T. The inhibitory mechanism and immune effect of gambogic acid on colon cancer cells [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2022, 39(5): 541-546.
- [47] Liu H, Deng R, Zhu C W, et al. Rosmarinic acid in combination with ginsenoside Rg1 suppresses colon cancer metastasis via co-inhibition of COX-2 and PD1/PD-L1 signaling axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(1): 193-208.
- [48] Wang C Z, Wan C P, Luo Y, et al. Effects of dihydroartemisinin, a metabolite of artemisinin, on colon cancer chemoprevention and adaptive immune regulation [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 2695-2709.
- [49] Hou D H, Zhao W X, Yang Q, et al. Curcumol promotes immune cell invasion and inhibits angiogenesis in colon cancer by decreasing IGF2BP3 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 750: 151394.
- [50] 刘建邦, 黄娟, 李斌. 益母草碱对结肠癌荷瘤小鼠肿瘤生长和免疫功能的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(3): 398-402.
- Liu J B, Huang J, Li B. Impacts of leonurine on tumor growth and immune function in colon cancer bearing mice [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2024, 40(3): 398-402.
- [51] 王晨宇, 李兴旺, 张军杰, 等. 毛钩藤碱调控 Shh 信号通路对结直肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2473-2478.
- Wang C Y, Li X W, Zhang J J, et al. Anti-tumor effect of hirsutine regulated Shh signaling pathway on colorectal cancer-bearing mice and effect of CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(20): 2473-2478.
- [52] Chang W K, Chen Y T, Lin C P, et al. Cordycepin augments the efficacy of anti-PD1 against colon cancer [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1568.
- [53] Deng Q F, Li X R, Fang C Q, et al. Cordycepin enhances anti-tumor immunity in colon cancer by inhibiting phagocytosis immune checkpoint CD47 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108695.
- [54] 王日玮, 廖强明, 万焱华, 等. 大黄素联合 5-氟尿嘧啶对结肠癌荷瘤小鼠免疫功能及移植瘤生长的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3773-3777.
- Wang R W, Liao Q M, Wan Y H, et al. Effects of emodin combined with 5-fluorouracil on immune function and growth of transplanted tumors in mice bearing colon cancer [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(22): 3773-3777.
- [55] Ding J, Liu Z H, Liu S, et al. Preparation and anti-tumor ability evaluation of anti-PD-L1 conjugated curcumin in colon cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 306(Pt 3): 141563.
- [56] Zhang J, Wu Y L, Tian Y Y, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of intestinal cancer: Preclinical studies

- and potential clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 217.
- [57] 王浩捷, 胡哲铭, 于兴泰, 等. 人参多糖-壳寡糖纳米粒联合放疗通过 IFN-I 介导的 JAK3/STAT5 通路促进 NK 细胞分化增强抗肿瘤效应 [J]. *中草药*, 2026, 57(2): 541-552.
- Wang H J, Hu Z M, Yu X T, et al. Ginseng polysaccharide-chitosan oligosaccharide nanoparticles combined with radiotherapy promote NK cells differentiation and enhance antitumor efficacy via IFN-I-mediated JAK3/STAT5 pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2026, 57(2): 541-552.
- [58] Wang X X, Pan S F, Chen L Y, et al. Sijunzi decoction enhances sensitivity of colon cancer cells to NK cell destruction by modulating P53 expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118115.
- [59] Deng X, Zhang C X, Yang Y, et al. Shenling Baizhu Decoction (SLBZD) may play a synergistic role of tirelizumab in the treatment of colorectal cancer by influencing the imbalance of colon flora and Tumor microenvironment [J]. *J Cancer*, 2024, 15(1): 30-40.
- [60] Lu Q W, Jiang J X, Wang X, et al. Advancements in the research of Astragalus membranaceus for the treatment of colorectal cancer [J]. *Am J Chin Med*, 2025, 53(1): 119-146.
- [61] Cheng L L, Xu L F, Yuan H, et al. Jianpi Jiedu recipe inhibits proliferation through reactive oxygen species-induced incomplete autophagy and reduces PD-L1 expression in colon cancer [J]. *Integr Cancer Ther*, 2024, 23: 15347354241268064.
- [62] Li P Y, Jing Y S, Qiu X Y, et al. Structural characterization and immunomodulatory activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265(Pt 1): 130734.
- [63] 任凤梅, 杨超, 曾晶晶, 等. 薯蓣丸调控 M1/M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化抗大肠癌进展的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 20-26.
- Ren F M, Yang C, Zeng J J, et al. Shuyuwan regulates M1/M2 polarization of tumor-associated macrophages to inhibit progression of colorectal cancer [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 20-26.
- [64] 刘静雯, 王瑜, 贾茹, 等. 补肾解毒方抑制肿瘤相关巨噬细胞激活介导的大肠癌转移的机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 1231-1235.
- Liu J W, Wang Y, Jia R, et al. Study on the mechanism of Bushen Jiedu Formula on inhibiting the metastasis of colorectal cancer mediated by tumor-associated macrophages activation [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(3): 1231-1235.
- [65] 陈皖晴, 栾玉玲, 石诺林, 等. 补肾解毒方调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌肺转移的影响 [J]. *中成药*, 2024, 46(9): 3104-3109.
- Chen W Q, Luan Y L, Shi N L, et al. Effect of Bushen Jiedu recipe on regulating the function of marrow-derived inhibitory cells and inhibiting lung metastasis of colorectal cancer [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(9): 3104-3109.
- [66] 崔伟伟, 彭飞, 秦婷婷, 等. 鹿龙再生汤 II 号方对化疗后骨髓抑制的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(5): 986-993.
- Cui W W, Peng F, Qin T T, et al. Effect of Lulong Zaisheng Decoction II on chemotherapy-induced bone marrow suppression and its mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(5): 986-993.
- [67] 王玉坤, 周琼, 陈冬梅, 等. 调脾安肠方调控肠道菌群重塑免疫微环境增效结肠癌肝转移的治疗 [J]. *世界中医药*, 2025, 20(9): 1526-1541.
- Wang Y K, Zhou Q, Chen D M, et al. Mechanism of Tiaopi Anchang Decoction in enhancing the treatment of colon cancer liver metastasis by regulating the gut microbiota and remodeling the immune microenvironment [J]. *World Chin Med*, 2025, 20(9): 1526-1541.
- [68] 郭文晖, 齐卓操, 关汉卿, 等. 黄芪-莪术配伍联合 5-氟尿嘧啶对 CT26.WT 结肠癌原位移植瘤模型小鼠中 Th17/Treg 平衡及肿瘤相关 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1): 167-175.
- Guo W H, Qi Z C, Guan H Q, et al. Effect of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* compatibility combined with 5-fluorouracil on Th17/Treg balance and tumor-related mRNA and protein expression in orthotopic xenograft model mice of CT26.WT colorectal carcinoma [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(1): 167-175.
- [69] 吕瑞龙, 高飞云, 窦芬瑜, 等. 炙红芪-醋莪术对结肠炎相关结肠癌小鼠肠道免疫的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(17): 3208-3213.
- Lü R L, Gao F Y, Dou F Y, et al. Effects of Honey-processed *Radix Hedysari* +vinegar-processed *Rhizoma Curcumae* (炙红芪-醋莪术) on intestinal immunity in mice with colitis-associated colorectal cancer [J]. *J Li Shizhen Tradit Chin Med*, 2025, 36(17): 3208-3213.
- [70] 胡艳娥, 黄渝清, 杨懿, 等. 痛泻要方调控慢性应激下结肠癌 NKG2DL 表达促进 NK 细胞抗肿瘤免疫效应及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(1): 103-111.
- Hu Y E, Huang Y Q, Yang Y, et al. Tongxie Yaofang regulates expression of NKG2DL to enhance anti-tumor effect of NK cells in colon cancer under chronic stress [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(1): 103-111.

- [71] 杨懿, 胡艳娥, 蒋义芳, 等. 痛泻要方调节 T 淋巴细胞亚群改善慢性应激下大肠癌免疫微环境的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 46-54.
Yang Y, Hu Y E, Jiang Y F, et al. Tongxie Yaofang regulates T lymphocyte subsets to improve immune microenvironment of colorectal cancer under chronic stress [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(12): 46-54.
- [72] 李真, 邓俊宏, 石小雨, 等. 黄芩汤及其活性成分干预结肠直肠癌的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(16): 6058-6072.
Li Z, Deng J H, Shi X Y, et al. Research progress on mechanisms of Huangqin Decoction and its active components in intervention of colorectal cancer [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(16): 6058-6072.
- [73] 沈政洁, 黎思苑, 徐丽贤, 等. 消癌解毒方含药血清增强 NK 细胞杀伤结肠癌的作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 85-91.
Shen Z J, Li S Y, Xu L X, et al. Xiaoi Jiedu prescription-containing serum enhances lethal effect of NK cells on colon cancer cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(13): 85-91.
- [74] Li D H, Wen Q E, Feng R Q, et al. Use of traditional Chinese medicine bezoars and bezoar-containing preparations in hepatocarcinoma [J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(12): 4770-4777.
- [75] 吴宏磊, 陈进宝, 徐可, 等. 六神丸对结肠癌 CT26 荷瘤小鼠移植瘤生长的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(11): 1203-1206.
Wu H L, Chen J B, Xu K, et al. Effect of Liushen pills on the growth of colon cancer CT26 tumor-bearing mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(11): 1203-1206.
- [76] 郑燕秋, 游弋晖, 柯俊羽, 等. 清热化痰健脾方抑制小鼠结肠炎相关性结肠癌的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 83-90.
Zheng Y Q, You Y H, Ke J Y, et al. Mechanism of Qingre Huayu Jianpi prescription inhibiting development of colitis-associated colorectal cancer in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(8): 83-90.

[责任编辑 孙英杰]