

“已病防变”——调控肿瘤转移前微环境防止肿瘤转移

王爱云^{1,2,3,4}, 韦忠红¹, 钱程¹, 杨春媚¹, 邹伟¹, 张婷婷¹, 陈文星^{1,2}, 吴媛媛¹, 李晓曼¹, 陆茵^{1,2,3,4*}

1. 南京中医药大学药学院 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023
2. 南京中医药大学 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京 210023
3. 南京中医药大学药学院 江苏省中药功效物质重点实验室, 江苏 南京 210023
4. 南京中医药大学 中药品质与效能国家重点实验室(培育), 江苏 南京 210023

摘要: 肿瘤转移是癌症相关死亡的主要原因。转移前微环境的形成是肿瘤转移的关键始动因素。现代药理研究显示, 中药可以通过影响肿瘤分泌物抑制肿瘤转移、阻止肿瘤招募抑制性免疫细胞、影响特定组织部位基质组分的炎性极化。中药作用具有多靶点、微效、双向调节等特点, 可通过影响肿瘤的功能基因网络, 在调控肿瘤相关基因表达、基因的组合上发挥多因微效的整合调节作用, 这与以信号转导动态网络为药物靶标的研究策略相契合。因此, 通过中医药防治肿瘤转移前微环境的形成是行之有效的研究路径。对中药调控肿瘤转移微环境的现状进行综述, 为中医药防治肿瘤转移的研究提供理论依据。

关键词: 中医药理论; 已病防变; 肿瘤转移前微环境; 肿瘤转移; 功能基因网络

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)24-5968-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.034

“Preventing transform when sickness”——Regulating pre-metastasis niche to prevent tumor metastasis

WANG Ai-yun^{1,2,3,4}, WEI Zhong-hong¹, QIAN Cheng¹, YANG Chun-mei¹, ZOU Wei¹, ZHANG Ting-ting¹, CHEN Wen-xing^{1,2}, WU Yuan-yuan¹, LI Xiao-man¹, LU Yin^{1,2,3,4}

1. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. Jiangsu Key Laboratory for Functional Substance of Chinese Medicine, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
4. State Key Laboratory Cultivation Base for TCM Quality and Efficacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Metastasis is the leading cause of cancer-related death. Pre-metastatic niche formation is the contributing factor of tumor metastasis. Traditional Chinese medicine (TCM) has a curative effect on metastasis and cancer recurrence in clinic. Modern pharmacological studies have shown that China materia medica (CMM) can inhibit tumor metastasis by affecting tumor secretion, preventing recruitment of immune suppressive cells, and influencing anti-inflammatory polarization of matrix components in certain tissues. The regulation of CMM has the characteristics of multi-target, minor effect, and bidirection, It may play a integrate role with

收稿日期: 2018-09-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573859); 国家自然科学基金资助项目(81673725); 国家自然科学基金资助项目(81673648); 江苏中医药领军人才项目(SLJ0229); 江苏省高校自然科学研究重大项目(17KJA360003); 江苏省高校自然科学研究重大项目(18KJA360007); 江苏高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A070); 江苏高校中药学优势学科建设工程资助项目(PAPD)[苏政办发(2014)37号文]; 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室开放课题(JKLPS201812)

作者简介: 王爱云(1974—), 女, 江苏东海人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药抗肿瘤药理研究。

Tel: (025)85811237 E-mail: way9815@163.com

***通信作者** 陆茵(1963—), 女, 江苏丹阳人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤药理研究。

Tel: (025)85811237 E-mail: luyingreen@126.com

multi-factor and minor effect in regulating tumor-related gene expression or gene-gene combination by influencing regulating tumor-related functional gene networks. This is consistent with the research strategy of taking signal transduction dynamic network as drug target. Therefore, the prevention and treatment of pre-metastatic niche formation via TCM is an effective research strategy. This review summarizes the current research progress on regulating pre-metastasis niche by CMM, and provides a theoretical basis for the future research of TCM to prevent tumor metastasis.

Key words: Chinese medicine theory; preventing transform when sickness; pre-metastatic niche; tumor metastasis; functional gene networks

肿瘤转移是癌症相关死亡的主要原因。转移前微环境的形成是肿瘤转移的关键步骤^[1]。肿瘤转移研究领域先驱 David Lyden 教授发现原发肿瘤分泌的细胞因子为肿瘤细胞在转移灶的定植提供了有利的条件,并提出了转移前微环境的概念,彻底改变了人们对转移级联反应的认识^[2]。目前已经可以确定的是,肿瘤细胞的远端转移器官不是循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的被动接受者,而是转移扩散发生之前原发性肿瘤主动选择性修饰的“土壤”,以利于播种转移的“种子”^[3]。

CTCs 进入继发性器官或远处器官是转移中的一个关键步骤。CTCs 的局部微环境对这一步骤具有极为重要的影响,决定着肿瘤细胞的转移能否发生。越来越多的证据表明,原发位肿瘤能够通过继发器官部位诱导支持肿瘤的微环境形成,从而促进转移发生。转移前微环境能够通过多种不同的机制启动和建立^[4]。近年来,肿瘤转移前微环境的组成、性质及其促肿瘤转移作用已经成为热点研究方向。科学家们在理解转移前微环境组成和重要性方面取得了一些新的进展。Liu 等^[4]定义了转移前微环境的 6 大特征,包括免疫抑制、炎症、血管生成/血管通透性、淋巴管生成、器官选择性以及重编程(代谢重编程、基质重编程、基因重编程等)。这些研究进展为更好地阐明肿瘤转移机制及设计更有效的癌症诊疗策略提供了新的依据。

治未病是中医学术思想的基本内容之一,是中医学的突出特色和优势。从国家新医改政策推动大健康产业发展来看,政府已经认识到“治未病”的重要性,各地涌现了一批治未病中心,也出现了全国治未病专委会,推动了中医药学预防为先的思想观念的普及。中医强调“未病先防、已病防变、已变防渐、瘥后防复”。对肿瘤患者经手术和放化疗后的治疗,通常属于已病防变范畴。原位肿瘤在转移前能够在特定器官组织诱导形成有利于肿瘤细胞转移的微环境,该肿瘤转移前微环境的形成需要肿瘤

分泌因子、抑制性免疫细胞的动员募集以及该组织部位基质组分炎性极化 3 方面要素的相互作用。因此,本文从这 3 个角度综述了中药抗肿瘤转移微环境的现状。

1 通过影响肿瘤分泌物抑制肿瘤转移

肿瘤细胞可以通过自分泌和旁分泌改变和维持自身生存和发展的条件,促进肿瘤生长和转移。常见的肿瘤分泌物有生长因子、细胞因子、黏附分子、趋化因子、激素和细胞外基质组分以及胞外囊泡等。中药能通过抑制肿瘤血管生成、干预肿瘤分泌趋化因子、降低激素分泌、抑制胞外囊泡功能等途径来抑制肿瘤转移。

1.1 影响肿瘤血管生成微环境

中药能抑制血管内皮生长因子(VEGF)、基质组分中的金属蛋白酶或尿激酶型纤溶酶原激活物,减少肿瘤血管生成。研究表明,恶性肿瘤的无限增殖性生长及转移均依赖于血管生成,抑制血管生成能够显著抑制肿瘤的生长和转移。VEGF 是一种高效、特异地作用于血管内皮细胞的促血管生长因子,既可以由肿瘤细胞分泌,也可以由正常细胞分泌,与肿瘤的生长和转移密切相关。廖柳等^[5]观察蜈蚣提取物对肝癌 HepG2 细胞信号传导与转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路相关蛋白的表达及转移、侵袭能力的影响,结果显示,蜈蚣提取物主要通过降低 STAT3 磷酸化调控 STAT3 相关信号通路的过度活化,从而降低下游靶蛋白基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、VEGF 的表达,抑制 HepG2 细胞转移。许尤琪等^[6]观察了中药复方胃安宁颗粒对胃癌 SGC-7901 细胞荷瘤裸鼠血管 VEGF 表达水平的影响,发现胃安宁颗粒能够明显抑制小鼠肿瘤生长及肿瘤组织 VEGF 的表达水平,提示胃安宁可能通过降低 VEGF 表达水平减少肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤的生长和转移。

肿瘤转移的器官选择性表现为原发肿瘤通过分泌肿瘤源性分泌因子改变这些器官的黏附分子及细

胞外基质。其中, MMPs 与尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)是促进肿瘤细胞转移最主要的2个蛋白水解酶,抑制该类蛋白水解酶活性或下调其表达水平均有助于抑制肿瘤转移。张伟伟^[7]发现,丹参素对黑色素瘤 A375 细胞中的黑色素细胞黏附分子(MCAM) mRNA 和蛋白表达具有抑制作用,对可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)的释放也有抑制作用。丹参素能够抑制 A375 细胞侵袭,对侵袭过程中细胞运动能力和降解基底膜酶类的表达均有一定抑制作用。表明丹参素抑制 A375 细胞血行转移可能是通过影响细胞黏附和侵袭行为实现的。Yang 等^[8]研究不同质量浓度(10、25、50、75、100 $\mu\text{g/mL}$)的卷柏提取物对 MMP-2、MMP-9 及 u-PA 在高转移性 A549 细胞和小鼠肺癌 LLC 细胞中表达的影响,明胶酶谱蛋白酶法测定结果显示,卷柏提取物能够降低细胞中 MMP-2、MMP-9 及 u-PA 的表达水平,并且呈剂量依赖性。

中药能下调缺氧诱导因子(HIF)的表达,减少肿瘤血管生成。缺氧条件下 HIF-1 α 的表达水平升高,其作为转录因子能够调节下游相关靶基因,帮助肿瘤细胞完成对缺氧的适应,包括影响肿瘤细胞的糖代谢水平、形成过多的结构功能不完全的血管、促进肿瘤细胞的外渗、加速肿瘤细胞的转移并促进肿瘤细胞在转移灶的增殖与生存等过程。包素珍等^[9]研究加味黄芪建中汤对脾虚证肺癌小鼠肿瘤转移及 HIF-1 α 表达的影响,发现加味黄芪建中汤能够抑制小鼠肿瘤转移,其机制可能与下调肿瘤微环境中 HIF-1 α 的表达有关。潘改燕等^[10]研究益气活血解毒中药联合奥沙利铂对肝癌患者血清中 HIF-1 α 表达的影响,结果表明益气活血解毒法联合奥沙利铂可通过下调 VEGF、HIF-1 α 表达水平预防肿瘤生长及转移,有效提高晚期肝癌的临床疗效。

1.2 下调趋化因子分泌

中药可以干预肿瘤分泌趋化因子,从而抑制肿瘤转移。趋化因子是一类分泌型小分子蛋白,其作用由特异性趋化因子受体介导。近年来研究发现,肿瘤细胞可分泌趋化因子,对表达趋化因子受体的间质细胞产生趋化作用,进而在间质细胞的辅助下完成侵袭、转移的过程^[11]。结肠癌中趋化因子 1(CXCL1)是转移前微环境形成和肿瘤转移的关键^[12]。楚小鸽等^[13]研究了清热解毒方对移植性肝癌小鼠的抗肿瘤作用及趋化因子的影响,结果表明清热解毒方能够显著下调肝癌小鼠趋化因子 CXCL1、

CXCL2、CXCL3 及白细胞介素-1 β (IL-1 β)的分泌,且存在一定的量效关系。

1.3 降低激素分泌

中药能够抑制性激素分泌抗肿瘤转移。赵娟娟等^[14]研究了桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者性激素及肿瘤标志物的影响及其临床疗效,发现患者卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E₂)水平分别为(15.87 $\pm$ 1.56) U/L、(10.69 $\pm$ 1.06) U/L 和(4.95 $\pm$ 0.51) pmol/L,低于单用米非司酮,认为桂枝茯苓胶囊能显著改善患者性激素和肿瘤标志物水平,提高治疗效果。刘志华^[15]观察消癥汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者的治疗效果及对激素水平的影响,发现联合给药后总有效率(90.70%)显著高于单用米非司酮组(72.09%),两组患者治疗后血清 E₂、孕酮(P)、FSH、LH 水平均降低,且联合用药组治疗后性激素水平明显低于对照组。

1.4 抑制胞外囊泡功能

中药能减少外泌体中钙黏素和 miRNA 表达从而抑制肿瘤转移。细胞外囊泡分为外泌体、微泡和凋亡小体。肿瘤来源的外泌体可以促使成纤维细胞和间质细胞向肌成纤维细胞分化,重塑细胞外基质,诱导上皮间质转化,帮助肿瘤细胞免疫逃逸,引发血管生成,从而促进肿瘤的生长和转移。因此,基于肿瘤微环境中外泌体的疗法为肿瘤治疗开辟了新的途径,如干预外泌体的合成或分泌,抑制肿瘤转移。此外,作为一个肿瘤高靶向性载体,外泌体可作为药物载体特异性杀伤肿瘤细胞而不损伤正常细胞,其机体的同源性也有效避免被免疫系统识别和清除。目前化学药的研究多见于作为药物载体转运抗癌药物。中药仅见吕程程^[16]报道利用葡萄籽原花青素处理结肠癌 SW480 和 SW620 细胞,检测其对细胞外泌体的影响,发现原花青素处理后2种细胞的胞体及外泌体内 E-cadherin 的表达水平均升高,外泌体中 miRNA 的表达量降低。

2 阻止肿瘤招募抑制性免疫细胞

中药能够抑制调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞从而抑制肿瘤转移。调节性免疫细胞能抑制局部的肿瘤免疫并促进免疫抑制性转移前微环境的形成^[4]。调节性 T 细胞(Treg)是一类具有独特免疫调节功能的 T 细胞亚群,参与肿瘤的发生发展,促进肿瘤的免疫逃逸。骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)是骨髓来源的一群异质性细胞,是树突状细胞(DCs)、

巨噬细胞和（或）粒细胞的前体，能够抑制对抗肿瘤的免疫应答^[17]。

张云杰等^[18]观察薯蓣丸对化疗后 4T1 乳腺癌小鼠免疫功能的影响，发现与单用多西他赛化疗组比较，薯蓣丸组小鼠 CD4⁺ 细胞表达水平、CD4⁺/CD8⁺ 值升高，CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞表达水平降低，认为薯蓣丸能改善化疗后乳腺癌小鼠免疫功能。崔伟等^[19]研究发现黄芪多糖联合新辅助化疗多西紫杉醇联合顺铂（TP）方案可改善术前宫颈癌患者近期疗效，改善其生活质量，降低骨髓抑制并减轻不良反应，降低免疫抑制细胞 Treg 和 MDSCs 的比例。吴天聪等^[20]制备 C57/BL6 小鼠 Lewis 肺癌细胞转移瘤模型，ig 给予不同质量浓度（25、50 mg/kg，每天 1 次）的水飞蓟素。发现水飞蓟素能抑制 MDSCs，促进 CD8⁺ T 细胞浸润及功能，抑制模型肿瘤生长。

3 影响特定组织部位基质组分炎性极化

中药可通过影响肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的极化抑制肿瘤转移。巨噬细胞是肿瘤炎性微环境中不可或缺的因素之一，具有高度可塑性和功能特异性。TAM 是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞，由肿瘤及肿瘤相关间质细胞分泌的趋化因子和细胞因子招募到肿瘤周围。根据活化类型及其在肿瘤微环境中的不同作用，TAM 主要分为 2 个亚型：经典活化途径的 M1 型和替代活化途径的 M2 型。在脂多糖（LPS）或者 γ 干扰素（IFN- γ ）等诱导下，休眠的巨噬细胞（M0）极化为 M1 型，分泌大量促炎因子和趋化因子，表现出促炎及抗肿瘤功能；在 IL-4/13/10 或免疫复合物等诱导下，M0 向 M2 型极化，释放出血管内皮生长因子（VEGF）、转化生长因子（TGF- β ）、IL-10 等一系列趋化因子，具有抗炎及促进肿瘤生长和浸润的作用。另外，在肿瘤微环境中，M1 和 M2 型 2 种巨噬细胞极化状态可在一定条件下实现相互转化。通过对巨噬细胞极化的精确调控可缓解炎症的发生及发展^[21]。郭慧君等^[22]研究表明，六味地黄丸与二冬膏通过抑制肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）过度分泌，影响巨噬细胞的极化，抑制炎症瀑布效应的产生，延缓肺部肿瘤发生及发展。胡金萍等^[23]研究结果表明，猪苓多糖对膀胱癌能起到双向调节的作用，一方面可将巨噬细胞极化为 M1 型，使 IFN- γ 诱导的促炎因子表达显著增加；另一方面同时增强抑炎因子的活性。刘春萍等^[24]的研究发现，猪苓多糖可以经 STAT3 信号通路增强 IFN- γ

诱导的摄取活性，影响 M1 型巨噬细胞的吞噬功能。Lin 等^[25]认为，八宝丹可能通过抑制 Toll 样受体 4（TLR4）及其下游信号分子髓样分化因子 88（MyD88）和 TNF 受体相关因子 6（TRAF6）减少，巨噬细胞向 M2 型极化，从而减少炎症因子的分泌，抑制肝癌的发展。TNF- α 是由巨噬细胞产生的促进上皮间质转化（EMT）的一个关键因素。芍药汤能抑制 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放，从而减少 TAM 的浸润并抑制 NF- κ B 的激活，缓解 EMT，最终发挥抗结肠炎相关性结肠癌的作用^[26]。

4 结语与展望

肿瘤转移或复发之前，往往经历较长时间的休眠期，这个阶段的转移灶被称为沉睡的转移灶（肿瘤细胞休眠）。当适宜的转移前微环境形成，循环肿瘤细胞会从休眠状态释放并扩散，从而导致肿瘤转移。将治未病理论合理应用到肿瘤 3 级预防中，在恶性肿瘤防治策略中运用中医治未病理念和措施，具有重要的现实意义。

临床上中医药对肿瘤转移复发确有疗效^[27]，这也符合《黄帝内经》提出的防病养生原则“不治已病治未病”。肿瘤等复杂疾病涉及复杂的信号网络，通过某个特定步骤或单一分子靶点的高特异性抑制剂治疗疾病的策略已经受到质疑。中医治疗肿瘤是在整体观念指导下进行辨证论治，通过“君臣佐使”配伍，达到方剂整体的综合效应，中药的优势在于其多靶、微效、双向调节等特点，可能通过对肿瘤的功能基因网络的影响，在肿瘤相关生物分子基因表达和组合上发挥多因微效的整体调节作用，这与目前将信号转导动态网络作为药物靶标的研究策略相契合。课题组前期研究发现^[28]，多种活血化瘀药材中都存在有共同结构母核的芳香酸类化合物，每种药材含有的芳香酸类化合物成分和比例都有差异，如丹参中的丹参素、丹酚酸 B、迷迭香酸原儿茶酸、咖啡酸，红花中的原儿茶酸、桂皮酸、咖啡酸，川芎中的阿魏酸、咖啡酸、香草酸、原儿茶酸等，但这些芳香酸类化合物均能作用于环氧化酶-2（COX-2）的活性中心，抑制人重组 COX-2 的活性，从而发挥抗肿瘤效应，表明活血化瘀药是通过活血成分群发挥作用，而不是通过微量的单一成分发挥作用。因此，通过中医药防治肿瘤转移前微环境是行之有效的研究路径。

中医药调节肿瘤转移前微环境虽然已有学者提出^[29-30]，但关于转移前微环境的形成、功能、动力

学等问题迄今尚未明确,需要进一步研究。希望利用中药多靶、微效、双向调节等特点,通过对肿瘤功能基因网络的影响,在肿瘤相关生物分子基因表达和组合上发挥整体调节作用。

参考文献

- [1] Antonopoulos D, Balatsos N A A, Gourgoulis K I. Cancer's smart bombs: Tumor-derived exosomes target lung epithelial cells triggering pre-metastatic niche formation [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(4): 969-972.
- [2] Peinado H, Zhang H, Matei I R, et al. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 302-317.
- [3] Sceneay J, Smyth M J, Möller A. The pre-metastatic niche: Finding common ground [J]. *Cancer Metast Rev*, 2013, 32(3/4): 449-464.
- [4] Liu Y, Cao X T. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [5] 廖柳, 刘晓斌, 周青, 等. 蜈蚣提取物对人肝癌 HepG2 细胞 STAT3 信号通路的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(5): 930-934.
- [6] 许尤琪, 沈明勤, 吴昊. 胃安宁颗粒对肿瘤血管 VEGF Ki-67 表达影响的实验研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(6): 18-20.
- [7] 张伟伟. 丹参素对黑色素瘤细胞粘附和侵袭生物学行为的影响及其机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [8] Yang S F, Chu S C, Liu S J, et al. Antimetastatic activities of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 483-489.
- [9] 包素珍, 陈淇, 张誉引. 加味黄芪建中汤对脾虚证肺癌小鼠肿瘤转移及 HIF-1 α 、V-ATPase c mRNA 表达的影响 [J]. *山西中医学院学报*, 2015, 16(4): 13-15.
- [10] 潘改燕, 潘艳, 张鹏, 等. 益气活血解毒中药联合奥沙利铂对晚期肝癌 AFP、VEGF 的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(31): 6124-6127.
- [11] Koizumi K, Hojo S, Akashi T, et al. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(11): 1652-1658.
- [12] Wang D, Sun H, Wei J, et al. CXCL1 is critical for premetastatic niche formation and metastasis in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3655-3665.
- [13] 楚小鸽, 韩慧, 马璐璐, 等. 清热解毒方对小鼠移植性肝癌抗肿瘤作用及趋化因子的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(1): 81-87.
- [14] 赵娟娟, 管付娟. 桂枝茯苓胶囊对子宫肌瘤患者性激素水平及肿瘤标志物的影响研究 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(16): 1506-1509.
- [15] 刘志华. 消癥汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者疗效及激素水平的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(4): 36-38.
- [16] 吕程程. 葡萄籽原花青素对结肠癌细胞的抑制作用及其机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [17] Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(5): 509-522.
- [18] 张云杰, 谢甦, 赵大尉, 等. 薯蓣丸对化疗 4T1 乳腺癌小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(23): 6-11.
- [19] 崔伟, 刘爱珍, 谢琼, 等. 黄芪多糖联合新辅助化疗 TP 方案对宫颈癌患者免疫抑制细胞 Treg 和 MDSC 的影响 [J]. *华南国防医学杂志*, 2018, 32(4): 238-241.
- [20] 吴天聪, 王夏, 朱锡旭. 水飞蓟素通过调控骨髓来源的抑制性细胞抗肿瘤机制的实验研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(6): 822-827.
- [21] Zhu L, Yang T, Li L, et al. TSC1 controls macrophage polarization to prevent inflammatory disease [J]. *Nat Commun*, 2014, doi: 10.1038/ncomms5696.
- [22] 郭慧君, 朱金华, 刘春花, 等. 不同滋阴中药对小鼠诱发肺肿瘤发生及抗肿瘤免疫功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 226-229.
- [23] 胡金萍, 江泽波, 沈耿, 等. 猪苓及其成分对膀胱癌干预作用机制研究 [A] // 中国中西医结合学会第四届实验医学专业委员会第十三次学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2016.
- [24] 刘春萍, 周昌园, 谭庆龙, 等. 基于 stat3 通路探讨猪苓多糖对 M1 亚型巨噬细胞吞噬及其作用机制 [A] // 第十四次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2017.
- [25] Lin X, Yi Z, Diao J, et al. ShaoYao decoction ameliorates colitis-associated colorectal cancer by downregulating proinflammatory cytokines and promoting epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Transl Med*, 2014, doi: 10.1186/1479-5876-12-105.
- [26] 李惠惠, 李全富. 扶正解毒方对小鼠胃癌诱导肿瘤相关巨噬细胞的影响 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(9): 922-925.
- [27] 张英, 侯炜, 林洪生. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(6): 523-525.
- [28] Tao L, Wang S, Zhao Y, et al. Phenolcarboxylic acids from medicinal herbs exert anticancer effect through disruption of COX-2 activity [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1473-1482.
- [29] 徐力. 论中医干预癌症转移前环境 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(10): 3-4.
- [30] 魏华民, 花宝金. 中医治疗肿瘤转移新模式——转移前微环境干预 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(10): 2204-2208.