

中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展

王 迪¹, 李 钧¹, 侯兵乔¹, 牛俊博¹, 汲晨锋^{1,2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学 抗肿瘤天然药物教育部工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘 要: 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在肿瘤的发生、发展、转移等环节起到至关重要的作用。中药多糖抗肿瘤作用显著, 具有多角度、多机制协同作用的特点, 可避免产生耐药性, 是具有极大研究价值和开发潜力的抗肿瘤天然药物新领域。通过对 TME 中的免疫细胞 (肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、肿瘤相关中性粒细胞) 进行综述, 系统地阐述了各免疫细胞的生物学特性及中药多糖对其调控作用的研究进展, 为抗肿瘤中药的研发提供参考。

关键词: 肿瘤微环境; 免疫细胞; 中药多糖; 调节作用; 抗肿瘤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)13-4346-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.13.028

Research progress on regulation of traditional Chinese medicine polysaccharides on immune cells in tumor microenvironment

WANG Di¹, LI Jun¹, HOU Bing-qiao¹, NIU Jun-bo¹, JI Chen-feng^{1,2}

1. Engineering Research Center for Medicine, College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center of Natural Anticancer Drugs, Ministry of Education, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Tumor microenvironment (TME) plays an important role in the occurrence, development and metastasis of tumors. Traditional Chinese medicine (TCM) polysaccharide has obvious anti-tumor effect with multi-angle and multi-mechanism synergy, and can avoid drug resistance, which is a new field of antitumor drugs with great research value and development potential. This paper reviewed the immune cells in TME (tumor-associated macrophages, dendritic cells, myeloid-derived suppressor cells, tumor infiltrating lymphocytes, tumor-associated neutrophils), the biological properties of each immune cell and the research progress of the regulatory effects of TCM polysaccharides on them were systematically described to provide reference for the research and development of antitumor TCM.

Key words: tumor microenvironment; immune cell; traditional Chinese medicine polysaccharides; regulating effect; antitumor

肿瘤是一种基因突变导致的细胞不可逆的细胞无限增长的疾病, 具有高发病率和高死亡率, 且一直受到研究领域的广泛关注。手术和化疗是肿瘤的主要治疗方法, 但易产生耐药性且不良反应较大^[1]。在过去的几十年里, 研究者致力于开发和探索更有效的肿瘤治疗方法, 由于肿瘤的异质性和复杂性, 肿瘤治疗的重点从单一靶点转向多靶点^[2], 其中肿

瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 备受关注。TME 是肿瘤的发生、生长及转移与肿瘤细胞所处的内外环境存在的密切关系, 包括肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 等, 在肿瘤恶性进展、免疫逃逸和治疗抵抗中发挥重要作用^[3-4]。因此根据 TME 特点开发安全有效的免疫疗法是目前抗肿瘤

收稿日期: 2023-01-08

基金项目: 黑龙江省重点研发计划指导类项目 (GZ20210088); 黑龙江省中医药管理局科技计划项目 (ZHY2020-175); 哈尔滨商业大学产业化项目 (22CZ13)

作者简介: 王 迪, 硕士研究生, 研究方向为中药多糖的化学和药理。E-mail: 2973113151@qq.com

*通信作者: 汲晨锋, 研究员, 从事中药多糖的化学和药理研究。E-mail: smilejcf001@sina.com

技术研究的重要方向，其中肿瘤相关免疫细胞在肿瘤免疫中起着关键作用。

中药多糖来源广泛，是具有多样性结构、生物活性、生物安全性和生物可降解性的生物大分子，以其多途径、多靶点、不良反应小等优点用于肿瘤研究和临床治疗。越来越多的中药多糖已被证实其对肿瘤免疫的调节作用，如海藻多糖^[5]、灵芝多糖^[6]、人参多糖^[7]等。然而，中药多糖对不同免疫细胞发挥抗肿瘤作用的影响及其机制是复杂多样的。因此，本文对 TME 中免疫细胞各组分的功能及在 TME 中发挥的作用，以及中药多糖对其调控作用进行综述，为多糖在抗肿瘤中药的研发和临床应用中提供参考。

TME 中的免疫细胞在肿瘤发生发展过程中具有重要作用，主要包括肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)、肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs) 等。这些肿瘤相关免疫细胞受不同细胞因子或趋化因子调控，具有抗肿瘤或促肿瘤功能，一方面产生细胞毒性，降低免疫抑制能力，识别并杀伤肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用；另一方面引发微环境炎症、免疫耐受，促进肿瘤血管生成等发挥促肿瘤作用。

图 1 展示了 TME 中肿瘤细胞和免疫细胞及细胞间复杂的相互作用网络，主要表现为 TAMs 能降

解并重塑 ECM，招募与激活调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)，促进血管生成，同时促进肿瘤细胞生长与侵袭。Treg 抑制 B 细胞、阻断自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 毒性作用，抑制 T 细胞增殖、活化及免疫功能，抑制 DCs 细胞成熟。MDSCs 抑制 DCs 分化，阻断 NK 细胞毒性及细胞因子释放，诱导 TAMs 极化，招募并增殖 Treg，抑制 T 细胞增殖与激活，促进血管生成，促进肿瘤细胞侵袭与转移。DCs 可促进 Treg 增殖，进而促进血管生成和肿瘤细胞存活。肿瘤细胞招募 DCs、MDSCs 及 TAMs，通过分泌相关细胞因子实现 DCs 的重编程、MDSCs 增殖及 TAMs 极化。该通讯网络可提高并维持免疫抑制性微环境，促进免疫逃逸，最终导致肿瘤恶性发展。

1 TAMs 及中药多糖的靶向调控作用

TAMs 是肿瘤组织中浸润的巨噬细胞，主要由被募集到 TME 中的单核细胞分化而来。TAMs 受相关细胞因子调控，极化为不同表型，发挥不同功能^[8-9]。

1.1 TAMs 的生物学特性

TAMs 具有可塑性和异质性的特点，可根据其功能和细胞因子的种类分为 M₁ 和 M₂ 表型。M₁ 型巨噬细胞是由辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 分泌的细胞因子如 γ -干扰素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和 IL-2 等刺激极化^[10]，M₁-TAMs 与抗肿瘤活性相关，并通过 Toll 样受体 4

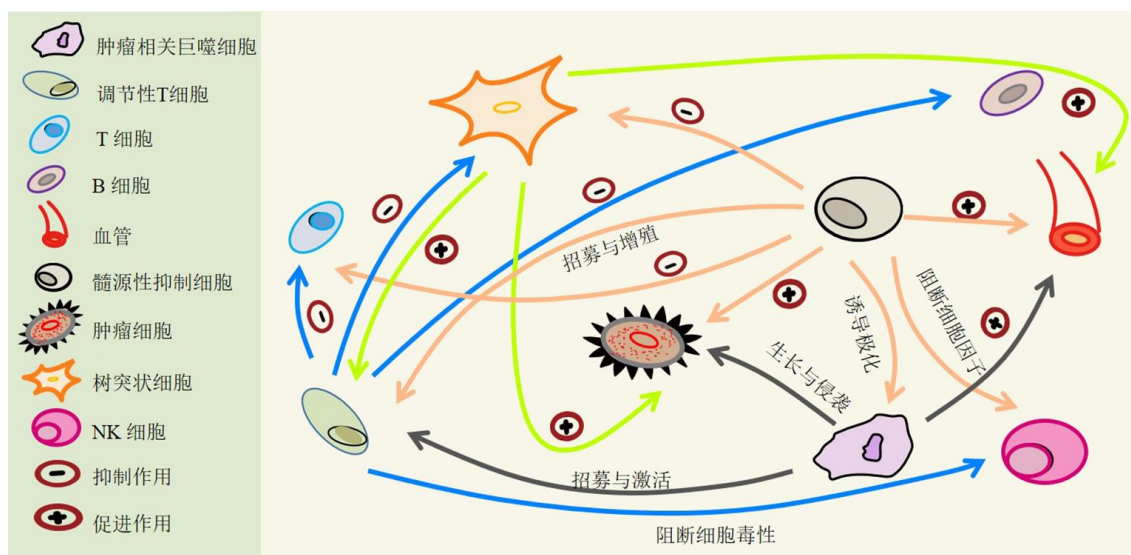


图 1 肿瘤相关免疫细胞相互作用网络

Fig. 1 Tumor-associated immune cell interaction network

(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路发挥促炎、抗病毒、抗菌、抗肿瘤等作用。 M_2 型巨噬细胞是由 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-13 等刺激极化, M_2 -TAMs 与促进肿瘤活性相关^[11], 参与机体稳态过程, 具有抗炎、组织重塑、血管生成及清除凋亡细胞和碎片等功能, 促进肿瘤发生和发展^[8]。

1.2 TAMs 对肿瘤的双重作用

M_1 -TAMs 能够识别并杀伤肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用, 主要具有 2 种不同机制: (1) 直接介导杀伤肿瘤细胞的细胞毒作用。此作用过程涉及多种机制, 相对缓慢。如通过巨噬细胞释放的活性氧和一氧化氮等对肿瘤细胞产生细胞毒作用, 并且分泌 IL-6、TNF- α 等细胞因子进一步激活巨噬细胞, 增强其吞噬功能, 形成促进免疫和杀伤肿瘤的免疫循环^[12-13]; (2) 抗体依赖性细胞介导细胞毒性, 此过程所需时间较短, 需要抗肿瘤抗体参与, 抗体的 Fab 段结合肿瘤细胞的抗原表位, Fc 段与杀伤细胞(NK 细胞、巨噬细胞等) 表面的 Fc 受体结合, 介导杀伤细胞直接杀伤肿瘤细胞^[12,14]。

M_2 -TAMs 可促进肿瘤细胞增殖、转移和血管生成。 M_2 -TAMs 可以表达多种细胞因子, 如上皮生长因子 (epithelial growth factor, EGF)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和上皮生长因子受体配体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族等^[15], 促进肿瘤增殖。 M_2 -TAMs 通过过量分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶、趋化因子等破坏内皮细胞的基质膜, 分解细胞外基质的各种胶原蛋白等成分, 从而帮助肿瘤细胞和肿瘤基质细胞迁移^[16-17]。 M_2 -TAMs 在 TME 中的缺氧缺血区域聚集, 释放促血管生成作用的相关因子, 如碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, BFGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-1、IL-8、TNF- α 、MMP9、MMP2 和一氧化氮, 这些分子发挥协同作用促进肿瘤血管内皮细胞增殖、基质重塑和血管生成^[17-18], 此外 M_2 -TAMs 可直接接触新血管及其周围基质, 促进肿瘤中新生血管的萌发、融合和组织重塑^[19] (图 2)。

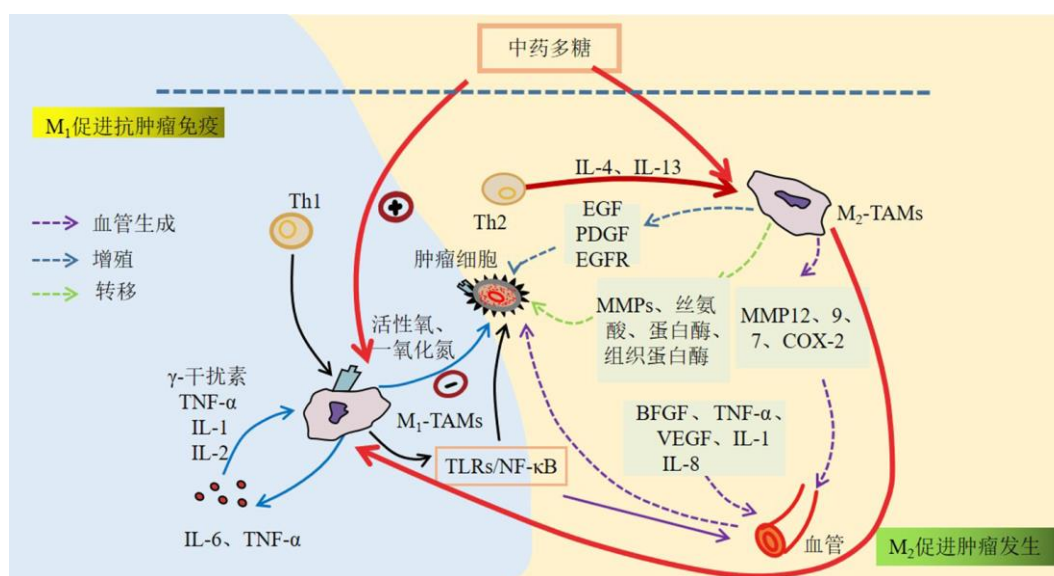


图 2 不同表型 TAMs 对肿瘤的调节作用

Fig. 2 Effects of different phenotypes of TAMs on tumor

1.3 中药多糖对 TAMs 的调节作用

靶向 TAMs 已成为一种潜在的肿瘤治疗策略, 如促进 TAMs 衰竭、激活 TAMs 极化为 M_1 型, 抑制 M_2 型极化, 重新编程使其从 M_2 型变为 M_1 型^[20]。中药多糖通过靶向调节 TAMs 可对肿瘤生长和转移产生抑制作用。

Zhan 等^[21]发现从白及提取的白及多糖与 MMPs 具有高亲和力, 可以有效促进 S_{180} 荷瘤小鼠 TAMs 衰竭, 增强免疫功能, 并显著抑制血管生成, 从而抑制肿瘤的发展。刘春萍^[22]发现从猪苓提取的猪苓多糖可显著提高 N -丁基- N -(4-羟丁基)-亚硝胺 [N -butyl- N -(4-hydroxybutyl) nitrosamine, BBN] 诱导

的晚期膀胱癌模型大鼠的体质量,通过分泌一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6、TNF- α 等细胞因子使 TAMs 通过 NF- κ B 信号通路发生极化,转化为具有抗肿瘤作用的 M₁ 表型。Zong 等^[23]报道了粒毛盘菌属多糖对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的肿瘤抑制率为 66.31%,可将 TAMs 从促肿瘤 M₂ 表型转化为抗肿瘤 M₁ 表型,促进 Th1 极化和 γ -干扰素分泌。王程成^[24]发现从朝鲜淫羊藿中提取的淫羊藿多糖可有效阻止 Lewis 肺癌小鼠肿瘤机体免疫器官的萎缩和质量下降,通过提高细胞因子 IL-2、 γ -干扰素水平,改变 M₁/M₂ 巨噬细胞的值,破坏肿瘤生长微环境,发挥抗肿瘤作用。Li 等^[25]报道冬青根多糖可显著抑制 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的体质量并延长小鼠生存期,增加 IL-12 分泌水平、降低 IL-10 分泌水平,降低肿瘤组织中 MMP9、

VEGF 的浓度,抗肿瘤血管生成,进一步通过 NF- κ B、信号转导与转录激活子 1(signal transducer and activator of transcription1, STAT1)、STAT3 信号通路促进 M₂-TAMs 向 M₁-TAMs 转化。Wang 等^[26]报道了从香菇中提取的香菇多糖可以增加 Lewis 肺癌小鼠中 M₁-TAMs,降低 M₂-TAMs,促进 IL-12 和 γ -干扰素表达增加,降低转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 在血清中的产生,改善 TME 中免疫抑制作用。钱晶晶等^[27]发现灵芝多糖可显著抑制 MC38 结肠癌荷瘤小鼠的肿瘤细胞增殖,抑瘤率为 44.3%,延长小鼠的生存时间,生命延长率为 25%,通过促进抗原分化簇 86(cluster of differentiation 86, CD86) 表达量升高,诱导 TAMs 向 M₁ 型极化,促进活性氧分泌。中药多糖对 TME 中 TAMs 的调节作用见表 1。

表 1 中药多糖对 TME 中 TAMs 的调节作用

Table 1 Effect of traditional Chinese medicine polysaccharides on TAMs in TME

多糖	剂量	肿瘤模型	作用机制及效果	文献
白及多糖	20 mg·mL ⁻¹	S ₁₈₀ 肉瘤小鼠	通过促进 TAMs 衰竭,抑制肿瘤生长,延长肿瘤动物生存期;降低 VEGF、MMP9 水平	21
猪苓多糖	1000 mg·kg ⁻¹	BBN 膀胱癌大鼠	通过促进 TAMs 极化为 M ₁ 表型,改善大鼠体质量,提高膀胱癌组织中 IL-6、iNOS 蛋白表达、减少 CD163 蛋白表达	22
粒毛盘菌属多糖	200 μ g·mL ⁻¹	S ₁₈₀ 肉瘤小鼠	通过诱导 M ₂ -TAMs 极化为 M ₁ -TAMs,抑制肿瘤生长,增大肿瘤组织细胞坏死面积,下降调 CD31 表达	23
淫羊藿多糖	100、400 mg·kg ⁻¹	Lewis 肺癌小鼠	通过改变 M ₁ /M ₂ TAMs 比例,抑制肿瘤生长,阻止肿瘤机体免疫器官萎缩,脾细胞明显增殖,恢复 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 失调,提高 IL-2、 γ -干扰素水平	24
冬青根多糖	50 μ g·mL ⁻¹	S ₁₈₀ 肉瘤小鼠	通过诱导 M ₂ -TAMs 极化为 M ₁ -TAMs,减小肿瘤质量和体积,延长小鼠生存期,调节细胞因子水平	25
香菇多糖	200 mg·kg ⁻¹	Lewis 肺癌小鼠	通过增加 M ₁ -TAMs,减少 M ₂ -TAMs,抑制肿瘤生长,降低血清中 TGF- β 等表达水平	26
灵芝多糖	35 mg·kg ⁻¹	MC38 结肠癌小鼠	通过诱导 TAMs 向 M ₁ 极化,抑制肿瘤生长,延长生存时间,增加肿瘤组织坏死面积	27

2 DCs 及中药多糖的靶向调控作用

DCs 来源于多功能造血干细胞,在免疫网络中担当机体免疫反应的“哨兵”和“初始者”,是唯一能激活初始 T 细胞增殖的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)。

2.1 DCs 的生物学特性

DCs 根据不同的前体细胞、性质与功能,分为淋巴系和髓系来源 DCs。淋巴系 DCs 细胞与 NK 细胞、B 细胞、T 细胞源自前体淋巴干细胞;髓系 DCs

与粒细胞、巨噬细胞有相同的前体髓系干细胞。DCs 根据发育阶段分为未成熟的 DCs(immature DCs, iDCs)和成熟的 DCs(mature DCs, mDCs),DCs 细胞的前体经血液进入外周组织分化成 iDCs, iDCs 呈非活化状态,具有很强的抗原摄取能力,但激活 T 细胞免疫反应能力弱。而 mDCs 的摄取和加工抗原能力减弱,抗原提呈作用增强,可刺激 T 淋巴细胞并激发免疫反应。

研究发现 DCs 的来源并非是决定功能的唯一

因素,内环境中分泌相关细胞因子调节 DCs 也是影响其功能的潜在因素。淋巴系 DCs 细胞会激起 Th2 反应(抗炎反应),但在 TNF- α 、 γ -干扰素、IL-1 诱导条件下会激发 Th1 反应(促炎反应);髓系 DCs 分泌的 IL-12,经 γ -干扰素培养会激发 Th1 反应,经前列腺素 Z 培养激发 Th2 反应。表明 DCs 在表型和功能上都呈现高度异质性,这导致它在调节机体免疫反应中具有双重作用,既能启动和调节固有免疫应答和获得性免疫应答,又能调节 T 细胞反应,维持和诱导机体免疫耐受^[28]。

2.2 DCs 与 TME 的相互作用

DCs 通过机体的先天性和获得性免疫对肿瘤等异常细胞进行清除。然而在 TME 中缺氧、细胞因子分泌、基质成分变化、肿瘤血管生成等因素的条件下,影响 DCs 募集、分化、成熟、迁移等活动,进而抑制 DCs 发挥抗原提呈的功能,导致机体对肿瘤抗原无应答,造成免疫逃逸^[29]。

在 TME 中,外周血管髓系来源的 DCs 前体细胞明显低于正常水平,影响 DCs 细胞活化数量,并

且 TME 中浸润的 DCs 以未成熟型为主,免疫能力较弱;肿瘤来源的细胞因子和 DCs 趋化因子可招募 iDC 迁移至肿瘤组织中,随后限制其成熟及功能;TME 还可干扰 DCs 的前体细胞分化,肿瘤细胞分泌的 IL-6 通过和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)产生相互作用,使单核细胞更趋向于分化成巨噬细胞,导致 DCs 细胞数量减少,IL-6 还能通过 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)激活 STAT3 通路,从而抑制 DCs 的前体细胞分化为 DCs,活化的 STAT3 可增强肿瘤的活性并抑制凋亡,从而进一步促进 IL-6 的分泌,形成循环回路;IL-10 表达是 DCs 成熟的标志,IL-10 水平升高,DCs 前体增加,同时 IL-10 激活 STAT3 信号通路,该通路可通过抑制 IL-12、TNF- α 分泌,阻断 T 细胞活化信号,抑制 mDCs 激活 T 细胞发挥免疫作用;此外,TME 对 DCs 免疫抑制作用还体现在诱导 DCs 凋亡,肿瘤细胞分泌 IL-10、一氧化氮、神经苷脂、透明质酸、神经酰胺等引起 DCs 凋亡,具体机制见图 3。

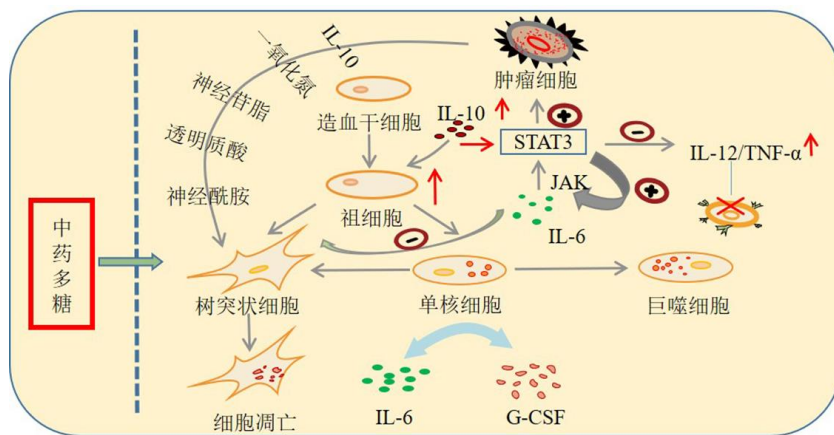


图 3 DCs 与 TME 的相互作用

Fig. 3 Interaction between DCs and TME

2.3 中药多糖对 DCs 的调节作用

DCs 在免疫应答中占据重要的地位,TME 中因 mDCs 分布不均、突起短小,导致 DCs 细胞功能发育严重缺陷,因此促进 DCs 的成熟及增强抗原呈递能力是多糖逆转 TME 中 DCs 免疫抑制的一个重要机制。

李东东等^[30]报道桑黄多糖体内注射可有效抑制 MCA-102 肉瘤小鼠的肿瘤生长,诱导 DCs 的表型和功能,通过 TLR4、TLR2 促进 DCs 成熟,增强 DCs 的抗肿瘤和自身免疫功能。王峻等^[31]发现从

香菇中提取的香菇多糖可通过提高 γ -干扰素和 IL-2 分泌水平,促进 DCs 的成熟,增强抗原提呈能力,与 DCs 瘤苗联合使用后,66.7%的荷瘤小鼠黑色素瘤完全消退。Bamodu 等^[32]发现从黄芩中提取的黄芩多糖能显著抑制非小细胞癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)小鼠肿瘤生长,增加 CD80⁺、CD103⁺、CD86⁺的细胞数量,促进 DCs 细胞成熟,激活 T 细胞发挥抗肿瘤作用。张书磊^[33]发现从灵芝中提取的灵芝多糖可显著抑制 4T1 乳腺癌小鼠肿瘤的大小,增加 IL-6、IL-12、IL-1 β 及 γ -干扰素的 mRNA

表达, 升高 DCs 表面抗原分子表达, 促进 DCs 成熟, 激活 T 细胞免疫应答, 抑制肿瘤转移。张宏方等^[34]发现应用调衡方多糖可以协同 DCs 疫苗增强 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的免疫功能, 并抑制肿瘤生长、延长

小鼠生存期。通过提高 CD80、CD86 表达, 增加小鼠血清 IL-12、TNF- α 分泌, 促进 DCs 成熟, 发挥肿瘤抑制作用。中药多糖对 TME 中 DCs 细胞的调节作用见表 2。

表 2 中药多糖对 TME 中 DCs 的调节作用

Table 2 Effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on DCs in TME

多糖	剂量	肿瘤模型	作用机制及效果	文献
桑黄多糖	100 $\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$	MCA-102 肉瘤小鼠	通过 TLR 促进 DCs 成熟, 进而抑制肿瘤生长	30
香菇多糖	1、5、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	B16 黑色素瘤小鼠	通过促进 DCs 成熟, 抑制肿瘤生长; 肿瘤细胞明显坏死; 上调 γ -干扰素和 IL-2 分泌水平	31
黄芪多糖	3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	NSCLC 小鼠	通过促进 DCs 成熟, 抑制肿瘤生长, 改善荷瘤小鼠体质量	32
灵芝多糖	10、20、40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4T1 乳腺癌小鼠	通过促进 DCs 成熟, 激活效应 T 细胞, 抑制肿瘤生长与转移	33
调衡方多糖	10 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	S ₁₈₀ 肉瘤小鼠	通过促进 DCs 成熟, 抑制肿瘤生长, 延长生存期	34

3 MDSCs 及中药多糖的靶向调控作用

MDSCs 来源于共同骨髓祖细胞 (common myeloid pro-genitor, CMP) 和未成熟髓细胞 (immature myeloid cells, IMCs), 为树突状细胞、巨噬细胞或粒细胞的前体, 具有显著抑制免疫应答的能力^[35]。

3.1 MDSCs 的生物学特性

在正常组织中, 造血干细胞分化为 CMP, CMP 分化为 IMCs, IMCs 进一步分化为成熟的中性粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞。正常组织内的 MDSCs 数量较少, 而当机体发生肿瘤、炎症、感染、创伤等病理情况时, IMCs 的正常分化可被炎性因子或肿瘤来源的细胞因子阻滞, 诱导其成为 MDSCs 并在外周血、骨髓或病变部位募集、扩增、活化^[36]。MDSCs 有单核和多核, 根据其来源分为粒细胞 MDSCs (polymorphonuclear-MDSCs, PMN-MDSCs) 和单核细胞 MDSCs (monocytic-MDSCs, M-MDSCs)。不同来源 MDSCs 的功能特征不同, 可通过不同途径进行积累、分化来发挥免疫抑制作用, 其中 PMN-MDSCs 通过活性氧、精氨酸酶、前列腺素 E₂ 等表达介导免疫抑制; 而 M-MDSCs 通过一氧化氮、IL-10、TGF- β 等表达发挥免疫抑制。

3.2 MDSCs 与 TME 的相互作用

MDSCs 是 TME 中主要的“促瘤”细胞, 可通过发挥免疫逃逸、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞侵袭和转移等促进肿瘤发生发展。

肿瘤细胞分泌相关趋化因子, 将 MDSCs 募集至靶器官, 而 MDSCs 通过产生精氨酸酶、iNOS、

TGF- β 、IL-10、一氧化氮、活性氧等细胞因子抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖, 并分泌 IL-10 和 TGF- β 促进 Treg 的募集, 降低先天性免疫应答能力, 使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视, 最终促进肿瘤发展^[37]。Notch 信号通路对 MDSCs 的调控在肿瘤免疫逃逸中起重要作用。研究表明在黑色素瘤中, 抑制 Notch1 可减少 MDSCs 和 Treg 的募集, 促进 CD8⁺ T 细胞的募集^[38]; MDSCs 作为一种免疫抑制细胞, 通过产生 MMP9 和 VEGF 促进肿瘤血管的生成、成熟并减少坏死; 肿瘤细胞的迁移能力依赖于上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT), MDSC 能够分泌 TGF- β 、EGF 等诱导肿瘤细胞 EMT, 促进肿瘤转移^[39], 同时肿瘤血管的建立可以加强微环境内营养物质及氧气的运输从而促进肿瘤转移^[40]。

3.3 中药多糖对 MDSCs 的调节作用

研究显示中药多糖可有效抑制 MDSCs 的募集、增殖及活化, 调节细胞数量及功能, 从而增强免疫应答, 降低 MDSCs 应答的免疫抑制作用, 为中药调节 TME 中 MDSCs 提供科学依据^[41]。

柴旺等^[42]发现黄芪多糖可抑制 B16-F10 黑色素瘤小鼠肿瘤的生长, 其抑瘤率达到 75.2%。同时通过抑制 MDSCs 产生, 显著抑制 IL-10 及 VEGF 表达, 促进 γ -干扰素、TNF- α 分泌并提高一氧化氮的生成, 提高机体免疫功能, 减缓肿瘤免疫逃逸现象, 抑制肿瘤生长。Zhang 等^[43]发现芦笋多糖可显著降低 MC38 结肠癌小鼠 MDSCs 细胞增殖, 抑制 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达,

增强 Bcl-2 相关 X 蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 的表达,通过 TLR4 相关信号通路诱导结肠癌小鼠模型脾脏中 MDSCs 的凋亡。冯子芳等^[44]发现白术中提取的白术多糖对 CT26 结肠癌荷瘤小鼠肿瘤生长具有抑制作用,且抑瘤率呈现剂量相关性,通过增加血清 TNF- α 、IL-2 水平,提高外周血 CD4⁺/CD8⁺ 的值,降低 MDSCs 细胞增殖水平,增强小鼠的免疫功能。Wang 等^[45]报道灵芝多糖可显著降低 Lewis 肺癌小鼠的肿瘤组织的质量和体积,下调增殖细胞核抗原标记物,并且增加 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的值,促进 γ -干扰素、IL-12 分泌,诱导 MDSCs 分化并抑制其增殖,显著抑制肿瘤生长。江洪等^[46]报道从竹

荪提取的多糖可抑制 Lewis 肺癌小鼠体内肿瘤细胞的生长,减小肿瘤体积,延长小鼠生存时间。通过上调 *p53* 基因、下调 *Bcl-2* 基因,促进 MDSCs 发生凋亡并显著下调 MDSCs 比例,从而发挥抗肿瘤作用。张孝钦等^[47]报道从人参中提取的人参多糖可通过下调精氨酸酶、TGF- β 、IL-10、VEGF,上调 γ -干扰素、TNF- α 水平,减少 MDSCs、Treg 细胞数量,发挥抗肿瘤作用,同时减轻 NSCLC 患者不良反应。崔伟等^[48]发现黄芪多糖可减少宫颈癌患者免疫细胞 MDSCs 的数量,降低骨髓抑制并减轻患者不良反应。中药多糖对 TME 中 MDSCs 的调节作用见表 3。

表 3 中药多糖对 TME 中 MDSCs 的调节作用

Table 3 Effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on MDSCs in TME

多糖	剂量	肿瘤模型	作用机制及效果	文献
黄芪多糖	150 mg·kg ⁻¹	B16-F10 黑色素瘤小鼠	通过减少 MDSCs 数量,抑制肿瘤生长,降低血清 IL-10、VEGF 分泌水平	42
芦笋多糖	0.5 mg·mL ⁻¹	MC38 结肠癌小鼠	通过抑制 MDSCs 增殖并诱导凋亡,减弱抗肿瘤免疫抑制作用	43
白术多糖	125、250、500 mg·kg ⁻¹	CT26 结肠癌小鼠	通过减少 MDSCs 数量,抑制肿瘤生长,减轻肿瘤质量,提高脾脏和胸腺指数	44
灵芝多糖	25、100 mg·kg ⁻¹	Lewis 肺癌小鼠	通过抑制 MDSCs 增殖并诱导分化,显著降低肿瘤体积和质量,改善肿瘤切片中肿瘤细胞稀疏、分离	45
竹荪多糖	25 mg·kg ⁻¹	Lewis 肺癌小鼠	通过下调 MDSCs 比例,减小肿瘤体积,延长生存时间,改变脾脏细胞形态	46
人参多糖	12 mg·d ⁻¹	NSCLC 患者	通过减少 MDSCs 数量,提高肺癌疾病控制率及患者生存质量,降低恶心呕吐发生率	47
黄芪多糖	250 mg·d ⁻¹	宫颈癌患者	通过减少 MDSCs 数量,提高肿瘤治疗有效率,改善生活质量	48

4 TILs 及中药多糖的靶向调控作用

TILs 指从肿瘤组织中分离出的浸润淋巴细胞,包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等,参与肿瘤免疫反应和调控肿瘤细胞生长过程^[49]。

4.1 TILs 的生物学特性

TILs 是肿瘤中以 T 细胞为主的一类异质性淋巴细胞群体,T 细胞又包括 Th 细胞、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)和 Treg 细胞^[50]。Th 细胞表面表达 CD4,被称为 CD4⁺ T 细胞,该类型 T 细胞又根据其分泌的细胞因子不同分为 Th1、Th2、Th17 等细胞;CTL 细胞表面表达 CD8,被称为 CD8⁺ T 细胞;Treg 细胞表面表达叉头翼状螺旋转录因子 3(forkhead box protein P3, FOXP3),被称为 FOXP3⁺ T 细胞^[51]。CD8⁺ T 细胞可通过识别主要组织相容性复合体-I (major histocompatibility complex-I, MHC-I) 类分子的特异性抗原产生细胞毒作用;通过分泌穿孔素、颗粒酶、 γ -干扰素、TNF- α 等直接裂解病原体;CD4⁺ T 细胞主要是通过识别 MHC-II

类分子的特异性抗原来增强细胞及体液免疫^[52];Treg 可通过下调 IL-2 和分泌 TGF- β 等抑制 APC,进而抑制 T 细胞活化。

4.2 TILs 对肿瘤的双重作用

TILs 在肿瘤的发生、发展过程中是一把双刃剑,既有抗肿瘤作用又有促进肿瘤作用。不同表型的 T 淋巴细胞及相关的分泌因子参与对肿瘤细胞的调控作用,其中 CD8⁺ CTL 细胞、CD4⁺ Th1 细胞等可发挥抗肿瘤的免疫应答,抑制肿瘤的发生发展;FOXP3⁺ Treg 细胞、CD4⁺ Th2 细胞可发挥免疫抑制的作用,促进肿瘤的生长。而 TME 中的 Treg 是一种有效的免疫抑制细胞,被认为是肿瘤细胞逃避机体免疫监视的“罪魁祸首”^[53],同时 TME 中 Treg 的免疫抑制作用还可能会对 CTL 的抗肿瘤作用产生影响^[54]。CTL 对肿瘤细胞具有极大的细胞毒性作用,通过裂解或诱导靶细胞凋亡实现细胞免疫。然而,随着 CTL 浸润到肿瘤组织中,会因增殖抑制甚至凋亡而衰竭^[55]。Th1 可通过诱导 γ -干扰素、

TNF- α 、IL-2 等细胞因子分泌发挥抗肿瘤作用，而 Th2 可通过产生 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子发挥免疫抑制作用，因此，Th1/Th2 水平是维持正常免疫状态的关键因素，Th1/Th2 失衡常发生在肿瘤免疫相关疾病中^[56]。Th17 可通过产生 γ -干扰素、IL-2 等抗肿瘤细胞因子发挥抗肿瘤作用，同时还可招募免疫细胞至肿瘤细胞，被认为是肿瘤治疗的潜在靶点^[57]。

4.3 中药多糖对 TILs 的调节作用

中药多糖可通过促进 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th1 分化和减弱 Th2 反应发挥抗肿瘤作用，还可增加肿瘤组织中 CD8⁺ T 淋巴细胞，消除 Treg 的免疫抑制作用。

Li 等^[58]通过将灵芝中提取的多糖 ip 于肝癌小鼠，发现肝癌小鼠的肿瘤体积和质量均减小，通过增加 IL-2 的分泌消除 Treg 对效应 T 细胞(effector T cell, Teff) 增殖的抑制作用，导致 Teff/Treg 增加，同时抑制 Notch1 和 FOXP3⁺表达。Shu 等^[59]报道从丹参中提取的丹参多糖可以降低 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠的肿瘤质量，激发抗肿瘤免疫反应和 CD4⁺ T 细胞

的抗凋亡途径，促进抗凋亡基因的磷酸化，提高 NK 和 CD8⁺ T 细胞的细胞毒活性，发挥抗肿瘤作用。王敏等^[60]发现人参多糖注射液可有效缓解 NSCLC 患者的疾病控制率、客观缓解率，降低血清肿瘤标志物，可通过促进 γ -干扰素、IL-2 分泌，降低 IL-4、IL-5 分泌，调节 Th1/Th2 免疫平衡，改善 NSCLC 患者生存质量。Wang 等^[61]报道从香菇中提取的香菇多糖经肌肉注射可以增强 NSCLC 患者 CTL 细胞增殖、抑制 Treg 细胞增殖，降低 CD4⁺ CD25⁺ Treg 比例，恢复 TME 中 Th1/Th2 平衡，降低免疫抑制作用，进而发挥抗肿瘤作用。Yoshino 等^[62]发现经香菇多糖治疗后，消化系统肿瘤患者的 CD4⁺ γ -干扰素⁺ T 细胞百分比显著增加，而 CD4⁺ IL-4⁺ T 细胞和 CD4⁺ IL-6⁺ T 细胞百分比显著降低，Th1/Th2 平衡得到改善。张景欣等^[63]发现香菇多糖注射液可提高消化系统恶性肿瘤患者（肝癌、结肠癌、胆囊癌、胆管癌、胰腺癌）的免疫力，显著上调 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞表达水平，促进 TNF- α 生成，降低 VEGF 的表达而发挥抗肿瘤作用。中药多糖对 TME 中 TILs 的调节作用见表 4。

表 4 中药多糖对 TME 中 TILs 的调节作用

Table 4 Effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on TILs in TME

多糖	给药剂量	肿瘤模型	作用机制及效果	文献
灵芝多糖	10、50、100、200 mg·kg ⁻¹	H ₂₂ 肝癌小鼠	通过促进 Teffs 的增殖，降低 Treg，进而降低肿瘤组织质量及体积，呈剂量相关性	58
丹参多糖	30、100 mg·kg ⁻¹	H ₂₂ 肝癌小鼠	通过提高 CD8 ⁺ T 细胞的细胞毒活性，降低肿瘤质量	59
人参多糖	24 mg·d ⁻¹	NSCLC 患者	通过调节 Th1/Th2 免疫平衡，提升患者生存质量	60
香菇多糖	4 mg·d ⁻¹	NSCLC 患者	通过逆转 Th2 为 Th1，恢复 Th1/Th2 平衡，延长患者生存期；调节机体免疫细胞	61
	2 mg·d ⁻¹	消化系统肿瘤患者	通过改善 Th1/Th2 平衡，提高患者肿瘤治疗效果	62
	4 μ g·mL ⁻¹	消化系统恶性肿瘤患者	通过上调 CD4 ⁺ Th1 及 CD8 ⁺ T 细胞表达水平，保护患者免疫机能	63

5 TANKs 及中药多糖的靶向调控作用

正常中性粒细胞来源于血液中的白细胞，具有一定的免疫调节作用，其特征是具有诱导吞噬作用、释放裂解酶和产生活性氧的能力^[64-65]。浸润到肿瘤部位的中性粒细胞即 TANKs，其在 TME 中寿命短却发挥关键作用，可参与肿瘤血管的生成、肿瘤的增殖、浸润、侵袭和转移等过程^[66]。

5.1 TANKs 的生物学特性

TANKs 通过细胞因子和趋化因子参与 TME 的调节。趋化因子具有诱导细胞定向趋化的能力，是促进肿瘤转移的关键因素之一^[67]。CXC 趋化因子吸引

中性粒细胞，其中结合 CXC 趋化因子受体 1 (CXC chemokine receptor 1, CXCR1)、CXCR2 的趋化因子介导中性粒细胞向肿瘤局部微环境迁移，在微环境中极化为不同的肿瘤相关中性粒细胞^[68]。

在 β -干扰素、IL-1 β 、IL-8 等作用下，中性粒细胞可极化为抗肿瘤“N1”表型。N1-TANKs 具有寿命短、成熟表型、高细胞毒性、高免疫活性、促进 CD8⁺ T 细胞活化等特征；而在 TGF- β 、IL-8、IL-6、IL-17 等作用下，中性粒细胞极化促肿瘤“N2”表型^[69]。N2-TANKs 具有寿命长、不成熟表型、低细胞毒性、促进肿瘤生长、浸润、转移、血管新生、抑制免疫等特征。

5.2 TANs 对肿瘤的双重作用

中性粒细胞通过分泌趋化因子招募肿瘤细胞,并促进其向远处迁移,从而促进肿瘤细胞的转移。此外,TANs 能够极化为抗肿瘤的“N1”表型或促肿瘤的“N2”表型,主要与 β -干扰素和 TGF- β 有关^[70]。研究表明, β -干扰素可诱导 TANs 极化为 N1 表型,介导中性粒细胞的抗肿瘤效应,同时促进 N2 型凋亡基因的表达^[71]。TGF- β 信号传导可影响 TANs 表型,肿瘤内的 TGF- β 诱导 TANs 向 N2 表型的极化促进肿瘤进展;而抑制 TGF- β 信号传导,则诱导 TANs 极化为 N1 表型。

N1-TANs 可以通过分泌 TNF- α 、细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM)、升高活性氧表达水平,降低精氨酸酶表达等,产生较强的细胞毒性,增强吞噬作用、表达高水平的炎症趋化因子、降低免疫抑制能力,从而发挥抗肿瘤作

用^[69,72]。N2-TANs 可以通过细胞因子和趋化因子对肿瘤产生免疫抑制作用、促进血管生成及肿瘤细胞生长与转移。N2-TANs 分泌精氨酸酶、MMP9、VEGF、TGF- β 等刺激肿瘤细胞的增殖;中性粒细胞分泌的多种趋化因子单核细胞趋化蛋白 2 (monocyte chemoattractant protein2, CCL2)、CCL5、CXC 趋化因子配体 8 (CXC motif chemokine ligand 8, CXCL8)、CXCL2、CXCL4、CXCL8 和 CXCL16 与 CXCR 结合促进肿瘤细胞迁移^[68,73]。此外,N2-TANs 对 T 细胞具有抑制作用,对肿瘤细胞表现出较差的细胞毒性^[74]。不同表型的 TANs 细胞对肿瘤的调节作用见图 4。

5.3 中药多糖对 TANs 的调节作用

中药多糖可通过靶向 TANs,阻断中性粒细胞向肿瘤迁移、清除中性粒细胞、抑制 N2-TANs、调节 TANs 表型平衡等,抑制肿瘤的发展和转移,发挥抗肿瘤作用。

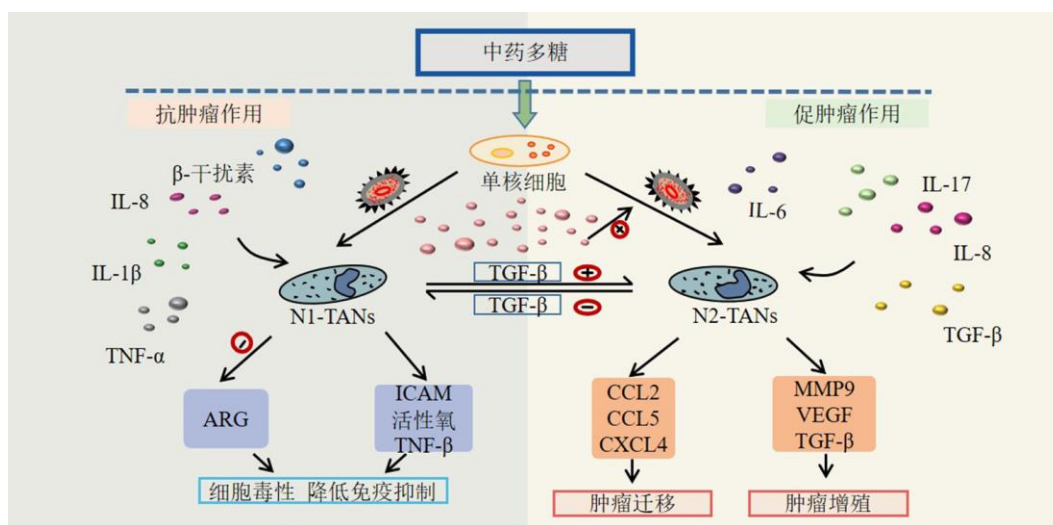


图 4 不同表型 TAN 对肿瘤的调节作用

Fig. 4 Effects of different phenotypes of TANs on tumor

刘婷婷^[75]研究发现草本多糖合剂 (酵母胞壁多糖+鱼腥草水提液) 可以改善 1,2-二甲基肼 (1,2-dimethylhydrazine, DMH)/葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠癌小鼠体质量,降低结肠癌的发生率,改善结肠缩短及损伤情况;通过减少中性粒细胞浸润,抑制促肿瘤相关蛋白精氨酸酶 1、CXCL2、MMP9、iNOS 的表达,从而抑制小鼠结肠癌的发生和发展。Xu 等^[76]从香菇中提取的香菇多糖可显著抑制 EO771 乳腺癌小鼠、LAP0297 肺癌小鼠肿瘤的生长,通过促进 CD8⁺ T 细胞的增殖与活化,诱导 TAN 极化为 N1 表型。Kalafati 等^[77]

通过 ip β -葡聚糖可诱导中性粒细胞表现为抗肿瘤 N1 表型,将 β -葡聚糖诱导的小鼠中性粒细胞移植到 B16-F10 黑色素瘤细胞小鼠和 Lewis 肺癌小鼠体内,可以以活性氧依赖性的方式抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长。Huang 等^[78]和 Tsao 等^[79]发现黄芪多糖可以改善肿瘤患者的生存质量和生存时间,下调 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17、单核细胞趋化蛋白 1、VEGF、TGF- β 1、 γ -干扰素等细胞因子水平,并且与免疫检查点抑制剂联合治疗可以调节肺癌晚期患者的中性粒细胞与淋巴细胞比率,发挥抗肿瘤作用。中药多糖对 TME 中 TANs 的作用见表 5。

表 5 中药多糖对 TME 中 TANs 的作用

Table 5 Effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on TANs in TME

多糖	给药剂量	肿瘤模型	作用机制及效果	文献
草本多糖	20、40、80 mg·kg ⁻¹	DMH/DSS 结肠癌小鼠	通过减少 TANs 数量, 改善小鼠体质量减轻及稀便、便血、脱肛情况, 改善病理损伤, 降低成瘤率, 改善结肠缩短及损伤	75
香菇多糖	1 mg·kg ⁻¹	EO771 乳腺癌小鼠、LAP0297 肺癌小鼠	通过调节 TANs 表型, 显著抑制肿瘤生长, 减小肿瘤质量及体积	76
β-葡聚糖	10 mg·kg ⁻¹	B16-F10 黑色素瘤小鼠、Lewis 肺癌小鼠	通过调节 TANs 表型, 抑制肿瘤生长	77
黄芪多糖	250、500 mg·d ⁻¹	肺癌晚期患者	通过调节中性粒细胞与淋巴细胞比率, 改善肿瘤患者生存质量和生存时间, 调节细胞因子水平	78-79

6 结语与展望

近年来, 免疫治疗已成为肿瘤治疗中最有前景的领域, 调节免疫细胞生物学功能已被证明是发挥抗肿瘤作用的有力武器, 并在临床上得到越来越多的应用。中药多糖作为来源广泛的天然活性大分子, 可以通过抑制肿瘤生长、增强免疫调节能力、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制 TME 形成和发展等方式达到抗肿瘤效果, 与传统的手术及放化疗手段相比, 中药多糖展现出多通路、多靶点的作用优势和特点, 同时能够提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性, 减轻不良反应, 降低肿瘤耐药性和复发的风险, 在肿瘤治疗中发挥积极作用^[80]。本文总结了 TME 中肿瘤相关免疫细胞在肿瘤发生发展中的功能和作用, 及中药多糖干预这些细胞组分的作用机制, 为中药多糖抗肿瘤药物的未来研究提供参考。但目前中药多糖干预 TME 中的 TAMs、DCs、MDSCs、TILs 及 TANs 的作用机制仍不明确, 系统深入性的基础研究工作还存在不足, 导致临床应用上存在一定的局限性。

本文结合该领域目前的研究现状, 对以下 5 个主要方面进行了归纳和展望: (1) 目前中药多糖调节抗肿瘤免疫的研究报道大多集中在对 TME 中单一免疫细胞的数量、表型、活性、信号通路的影响方面, 却忽略了“微环境”概念中多种细胞相互作用而协同发挥抗肿瘤的重要特点。多糖结构的复杂性、多样性使其具有多途径、多靶点的作用特点, 对于肿瘤这种系统性疾病的预防和治疗, 尤其对于免疫系统中免疫细胞的整体调节作用尤为重要, 因此开展从微观到宏观、从单一细胞到细胞网络的研究工作是突破目前研究瓶颈的方向之一。(2) 多糖作为生物活性大分子, 需要与免疫细胞细胞膜上的模式识别受体结合, 从而启动免疫调节与细胞免疫

应答。而不同的免疫细胞具有不同的受体, 不同来源的多糖可以与不同的受体结合, 关于免疫细胞表面哪种受体参与多糖的识别和结合, 及诱发的细胞级联反应一直是研究的热点, 但目前研究还多集中于多糖作用后信号分子的改变, 关于多糖受体种类和功能的进一步研究可做为揭示中药多糖特异性靶向免疫细胞调控 TME 作用机制的另一个研究方向。(3) 肠道菌群与肿瘤的发生发展具有相关性, 肠道菌群能够调节 TME, 影响肿瘤的发展。肠道的特征菌群与宿主 TME 中免疫细胞的功能有显著的相关性, 多糖可作为益生元促进肠道中有益菌增殖、抑制致病菌的生长, 维持肠道微生物菌多样性, 促进肠道微生态平衡, 从而调节 TME 发挥抗肿瘤作用, 因此以“中药多糖-肠道菌群-TME-免疫细胞”为研究体系可较好地开拓中药多糖抗肿瘤机制的研究。(4) 多糖的生物活性与其初级和高级结构密切相关, 然而其构效关系的研究仍是目前该领域研究的缺陷, 因此进一步突破多糖制备和表征关键技术壁垒对于中药多糖的创新改造和抗肿瘤精准用药具有重要意义。(5) 此外还可着力于不同类型肿瘤的微环境中参与介导中药多糖免疫治疗作用的途径、中药多糖与化疗或免疫治疗药物的联合应用、中药多糖作为递药载体以及肿瘤靶向配体构建纳米递药系统调控 TME 等研究方向。

综上所述, 加快开展并明确中药多糖调控 TME 的作用机制是亟待解决的一个关键问题, 可为中药多糖在肿瘤治疗中的临床应用提供更全面的理论依据, 具有重要的学术价值和实际意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨晨宇, 尚新悦, 姚国栋. 中药活性成分通过调控

- PKM2 发挥抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 590-598.
- [2] Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista P, *et al.* Targeting tumor microenvironment for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 840.
 - [3] 周雄, 杨明, 李翔, 等. 中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4398-4409.
 - [4] Arneth B. Tumor microenvironment [J]. *Medicina*, 2019, 56(1): 15.
 - [5] Liu T T, Li Q, Xu X, *et al.* Molecular mechanisms of anti-cancer bioactivities of seaweed polysaccharides [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(4): 528-534.
 - [6] 谢溢坤, 张静, 余茜, 等. 灵芝多糖类成分及其生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5414-5429.
 - [7] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 582-596.
 - [8] Ngambenjawong C, Gustafson H H, Pun S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206-221.
 - [9] DeNardo D G, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382.
 - [10] Murray P J. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541-566.
 - [11] Qiu Y Q, Chen T, Hu R, *et al.* Next frontier in tumor immunotherapy: Macrophage-mediated immune evasion [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1-19.
 - [12] Bernsmeier C, van der Merwe S, Périain A. Innate immune cells in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 186-201.
 - [13] Li C L, Peng D, Huang W J, *et al.* Structural characterization of novel comb-like branched α -D-glucan from *Arca inflata* and its immunoregulatory activities *in vitro* and *in vivo* [J]. *Food Funct*, 2019, 10(10): 6589-6603.
 - [14] Bruns H, Büttner M, Fabri M, *et al.* Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high grade B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 4108.
 - [15] 李文斌. IL-17A/G-CSF axis 对于免疫细胞的调控及其在结肠炎相关结直肠癌发生发展中的作用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
 - [16] Annamalai RT, Turner P A, Carson W F 4th, *et al.* Harnessing macrophage-mediated degradation of gelatin microspheres for spatiotemporal control of BMP2 release [J]. *Biomaterials*, 2018, 161: 216-227.
 - [17] Hao S, Meng J, Zhang Y, *et al.* Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization [J]. *Biomaterials*, 2017, 140: 16-25.
 - [18] Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, *et al.* Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M₂ phenotype via basophil-derived interleukin-4 [J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 570-580.
 - [19] Rauff A, LaBelle S A, Strobel H A, *et al.* Imaging the dynamic interaction between sprouting microvessels and the extracellular matrix [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1011.
 - [20] Li X L, Liu R, Su X, *et al.* Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 1-16.
 - [21] Zhan X D, Jia L X, Niu Y M, *et al.* Targeted depletion of tumour-associated macrophages by an alendronate-glucomannan conjugate for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(38): 10046-10057.
 - [22] 刘春萍. 猪苓多糖调节膀胱肿瘤微环境中巨噬细胞极化的机制及抑癌作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
 - [23] Zong S, Li J L, Ye Z Y, *et al.* *Lachnum* polysaccharide suppresses S₁₈₀ sarcoma by boosting anti-tumor immune responses and skewing tumor-associated macrophages toward M₁ phenotype [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 1022-1033.
 - [24] 王程成. 朝鲜淫羊藿多糖提取分离纯化及其肿瘤免疫活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
 - [25] Li Q, Hao Z H, Hong Y T, *et al.* Reprogramming tumor associated macrophage phenotype by a polysaccharide from *Ilex asprella* for sarcoma immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3816.
 - [26] Wang W J, Wu Y S, Chen S, *et al.* Mushroom β -glucan may immunomodulate the tumor-associated macrophages in the lewis lung carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-15.
 - [27] 钱晶晶, 魏娟, 孟桂霞, 等. 灵芝多糖微乳诱导结直肠癌肿瘤相关巨噬细胞 M₁ 极化及其联合 PD-1 抑制剂协同抗肿瘤研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 278-284.
 - [28] 施宣忍, 王莉, 崔晶. 肿瘤微环境下 DC 功能的抑制及作用机制 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(6): 896-899.
 - [29] 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.
 - [30] 李东东, 刘海燕, 宿抱玉, 等. 桑黄多糖对肿瘤微环境影响的研究 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(4): 318-320.

- [31] 王峻, 周智东, 夏大静. 香菇多糖增强树突状细胞瘤苗的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 60-64.
- [32] Bamodu O A, Kuo K T, Wang C H, *et al.* Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M₁ polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2264.
- [33] 张书磊. 灵芝多糖的纳米化及对树突状细胞的免疫调节和抗肿瘤研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [34] 张宏方, 刘洋, 李文侠, 等. 调衡方多糖佐助的树突状细胞肿瘤疫苗增强 S₁₈₀ 荷瘤小鼠免疫功能并抑制肿瘤生长 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(10): 903-910.
- [35] Hinshaw D C, Shevde L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566.
- [36] 梁春艳, 邢海洲, 姜中兴. 髓源性抑制细胞在肿瘤免疫中的作用 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(28): 5374-5376.
- [37] Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8.
- [38] 杨子科. RNAi 干扰黑色素瘤细胞 Notch1 基因表达对小鼠机体抗肿瘤免疫的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [39] Erin N, Grahovac J, Brozovic A, *et al.* Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715.
- [40] Zhou J, Nefedova Y, Lei A, *et al.* Neutrophils and PMN-MDSC: Their biological role and interaction with stromal cells [J]. *Semin Immunol*, 2018, 35: 19-28.
- [41] 胥孜杭, 张飞, 朱杨壮壮, 等. 肿瘤微环境中不同亚型的髓源抑制性细胞及中医药对其调控作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 45-54.
- [42] 柴旺, 何小鹏, 朱军璇, 等. 黄芪多糖对 B16-F10 荷瘤鼠髓样抑制细胞免疫活性的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 63-65.
- [43] Zhang W S, He W Z, Shi X D, *et al.* An Asparagus polysaccharide fraction inhibits MDSCs by inducing apoptosis through toll-like receptor 4 [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(7): 1297-1303.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 江洪, 王小红. 以髓源抑制性细胞为靶点的竹荪多糖抗肿瘤机制研究 [J]. 中国医药科学, 2019, 9(24): 21-26.
- [47] 张孝钦, 喻飒, 邬盛昌. 人参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.
- [48] 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.
- [49] 赵雪强, 李宁. 肿瘤浸润 T 淋巴细胞在非小细胞肺癌中的作用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(11): 1892-1896.
- [50] Linette G P, Carreno B M. Tumor-infiltrating lymphocytes in the checkpoint inhibitor era [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(4): 286-291.
- [51] 梁锐, 李蕾蕾, 王志强. 肿瘤浸润性淋巴细胞在实体瘤的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(22): 1168-1172.
- [52] Toor S M, Murshed K, Al-Dhaheri M, *et al.* Immune checkpoints in circulating and tumor-infiltrating CD4⁺ T cell subsets in colorectal cancer patients [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2936.
- [53] Wang H P, Franco F, Ho P C. Metabolic regulation of tregs in cancer: Opportunities for immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(8): 583-592.
- [54] Wolf D, Sopper S, Pircher A, *et al.* Treg(s) in cancer: Friends or foe? [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11): 2598-2605.
- [55] He Q F, Xu Y, Li J, *et al.* CD8⁺ T-cell exhaustion in cancer: Mechanisms and new area for cancer immunotherapy [J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18(2): 99-106.
- [56] Liu L Q, Nie S P, Xie M Y. Tumor microenvironment as a new target for tumor immunotherapy of polysaccharides [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(sup1): S85-S94.
- [57] Knochelmann H M, Dwyer C J, Bailey S R, *et al.* When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 458-469.
- [58] Li A M, Shuai X Y, Jia Z J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing *microRNA-125b* [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 100.
- [59] Shu G W, Zhao W B, Yue L, *et al.* Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from *Salvia chinensis* Benth [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 168:

- 237-247.
- [60] 王敏, 孔德军, 杨莉, 等. 人参多糖注射液联合 TP 方案对晚期非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1352-1356.
- [61] Wang X E, Wang Y H, Zhou Q, *et al.* Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 499-505.
- [62] Yoshino S, Tabata T, Hazama S, *et al.* Immunoregulatory effects of the antitumor polysaccharide lentinan on Th1/Th2 balance in patients with digestive cancers [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(6C): 4707-4711.
- [63] 张景欣, 马明. 香菇多糖注射液对恶性肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响 [J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 116-118.
- [64] Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes [J]. *Immunity*, 2010, 33(5): 657-670.
- [65] Carl N. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(3): 173-182.
- [66] Coffelt S B, Wellenstein M D, de Visser K E. Neutrophils in cancer: Neutral no more [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 431-446.
- [67] Itatani Y, Kawada K, Inamoto S, *et al.* The role of chemokines in promoting colorectal cancer invasion/metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 643.
- [68] Gijssbers K, Gouwy M, Struyf S, *et al.* GCP-2/CXCL6 synergizes with other endothelial cell-derived chemokines in neutrophil mobilization and is associated with angiogenesis in gastrointestinal tumors [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 303(2): 331-342.
- [69] Shaul M E, Fridlender Z G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 343-349.
- [70] Qin F X, Liu X Y, Chen J F, *et al.* Anti-TGF- β attenuates tumor growth via polarization of tumor associated neutrophils towards an anti-tumor phenotype in colorectal cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(9): 2580-2592.
- [71] Andzinski L, Wu C F, Lienenklaus S, *et al.* Delayed apoptosis of tumor associated neutrophils in the absence of endogenous IFN- γ [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 572-583.
- [72] Fridlender Z G, Sun J, Kim S, *et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : N1 versus N2 TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [73] Fridlender Z G, Albelda S M. Tumor-associated neutrophils: Friend or foe? [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5): 949-955.
- [74] Geh D, Leslie J, Rumney R, *et al.* Neutrophils as potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(4): 257-273.
- [75] 刘婷婷. 基于中性粒细胞浸润探讨草本多糖合剂防治结肠癌的作用及机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [76] Xu H Y, Qi Z W, Zhao Q, *et al.* Lentinan enhances the antitumor effects of Delta-like 1 via neutrophils [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1-11.
- [77] Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, *et al.* Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity [J]. *Cell*, 2020, 183(3): 771-785.
- [78] Huang W C, Kuo K T, Bamodu O A, *et al.* Astragalus polysaccharide (PG2) ameliorates cancer symptom clusters, as well as improves quality of life in patients with metastatic disease, through modulation of the inflammatory cascade [J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1054.
- [79] Tsao S M, Wu T C, Chen J Z, *et al.* Astragalus polysaccharide injection (PG2) normalizes the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced lung cancer receiving immunotherapy [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 153473542199525.
- [80] 安香霖, 鲁金月, 董辉, 等. 中药多糖调控肿瘤微环境的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2142-2147.

[责任编辑 赵慧亮]