中药及其活性成分抗黑色素瘤转移的研究进展

杨浩林[1]，鲍　宁[1]，李保宏[2]，刘　辉[2]，马嘉翼[1]，蔡梅超[1*]，李　肖[2*]

1. 山东中医药大学药学院，山东 济南　250355
2. 山东中医药大学中医药创新研究院，山东 济南　250355

摘　要：黑色素瘤是高度易于转移的肿瘤之一，其主要的转移器官有肺、淋巴结、脑等。黑色素瘤的转移与上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）、代谢重编程及免疫微环境密切相关。EMT 使黑色素瘤细胞变得更具侵袭性，同时伴随代谢重编程，为细胞提供能量支持，助长免疫逃逸，促使肿瘤发展和转移。中药可通过抑制 EMT 过程、调控代谢重编程及重塑免疫微环境发挥抗黑色素瘤转移的作用。通过系统综述黑色素瘤的转移过程及中药抗黑色素瘤转移的研究，为中药抗黑色素瘤研究提供科学依据和理论基础。

关键词：中药；活性成分；黑色素瘤转移；上皮-间质转化；代谢重编程；免疫微环境

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2025)02 - 0721 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.032

Research progress on anti-melanoma metastasis of traditional Chinese medicine and its active ingredients

YANG Haolin[1], BAO Ning[1], LI Baohong[2], LIU Hui[2], MA Jiayi[1], CAI Meichao[1], LI Xiao[2]

1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Melanoma is one of the highly metastatic tumors. The main metastatic organs are lung, lymph nodes, brain and so on. The metastasis of melanoma is closely related to epithelial-mesenchymal transition (EMT), metabolic reprogramming and immune microenvironment. EMT makes melanoma cells more invasive, accompanied by metabolic reprogramming, providing energy support for cells, promoting immune escape, and promoting tumor development and metastasis. Traditional Chinese medicine plays a role in anti-melanoma metastasis by inhibiting EMT process, regulating metabolic reprogramming and remodeling immune microenvironment. This paper systematically reviews the metastasis process of melanoma and the research progress of traditional Chinese medicine against melanoma metastasis, and provides scientific basis and theoretical basis for the study of traditional Chinese medicine against melanoma.

Keywords: traditional Chinese medicine; active ingredients; melanoma metastasis; epithelial-mesenchymal transition; metabolic reprogramming; immune microenvironment

黑色素瘤是由黑色素细胞恶性增殖转化形成，主要发生于皮肤，多见于色素沉着区[1]。调查显示，1975—2018 年黑色素瘤发病率涨幅高达 220%，预计 2027 年发病率涨幅将达 430%[2]。黑色素瘤的治疗效果不理想，其在皮肤肿瘤中死亡率占比超过 75%，5 年生存率不足 40%[3]。这是因为黑色素瘤细胞具有高度的可塑性与异质性表型，致使其发病隐蔽、进展快、侵袭性强且最易早期转移[4-6]。黑色素瘤细胞经历上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），由此获得转移特性，进而能够扩

收稿日期：2024-08-29

基金项目：山东中医药大学科学研究基金资助项目（KYZK2024M21）；国家自然科学基金资助项目（82204656）

作者简介：杨浩林，硕士研究生，研究方向为中药效物质基础与新药创新。E-mail: yanghl2000@126.com

***通信作者：**蔡梅超，副教授，从事中药药效物质基础与新药创新研究。E-mail: 304521130@qq.com

李　肖，讲师，从事中药药效物质基础与作用机制研究。E-mail: lixiaoedu@126.com

散到血液，但在血液中黑色素瘤细胞会面对供能不足、免疫系统的杀伤等问题[7]。因此黑色素瘤细胞会发生多种改变以应对各种问题，如在细胞内会发生代谢重编程，为转移提供充足的能量。在细胞外会提高细胞程序性死亡-配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）等免疫检查点蛋白的表达以增强免疫逃逸[7]。黑色素瘤的高转移能力使其治疗异常困难，特别是在肿瘤已经扩散至远处器官的晚期阶段，显著降低患者的生存率[8]。目前使用免疫检查点抑制剂调节免疫功能激活患者体内免疫细胞活性，进而抑制肿瘤细胞增殖，延缓黑色素瘤发展的免疫疗法在杀死肿瘤细胞的同时会损伤自身健康组织，导致一系列不良反应的发生。尽管免疫治疗在临床中的应用较为广泛，但仍有 54%～76% 的肿瘤患者会出现免疫相关不良事件[9]。

EMT 过程与 PD-L1 表达之间存在双向调节，这会促使黑色素瘤免疫逃逸[10]。研究表明，EMT 过程可以诱导 PD-L1 表达上调。EMT 过程中存在上皮/间质（E/M）混合状态，具有这种 E/M 混合表型的细胞可以表达高水平的 PD-L1[11-12]。另一方面，经历 EMT 的细胞在肿瘤等病理条件下也表现出不同程度的代谢重编程，如糖酵解、氧化磷酸化等关键代谢途径的改变，在一定程度上通过调节细胞的 EMT 状态来影响肿瘤症的转移[13-14]。已有研究发现，代谢重编程与免疫逃避之间有紧密的关系。如肿瘤细胞糖酵解可通过抑制 T 细胞增殖、阻断 T 细胞乳酸输出等途径，降低 T 细胞的细胞毒性，进而促进肿瘤细胞的生长[15]。研究表明，通过抑制 PD-L1 表达、阻断乳酸生成，可促进 T 细胞功能和限制肿瘤细胞增殖，增强二甲双胍的抗肿瘤作用[15]。此外，也有研究发现通过调节氧化磷酸化来克服程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）耐药性，从而改善特定的抗肿瘤反应[16-19]。这些发现表明，代谢重编程和免疫逃逸可以驱动肿瘤症的进展（图 1）。

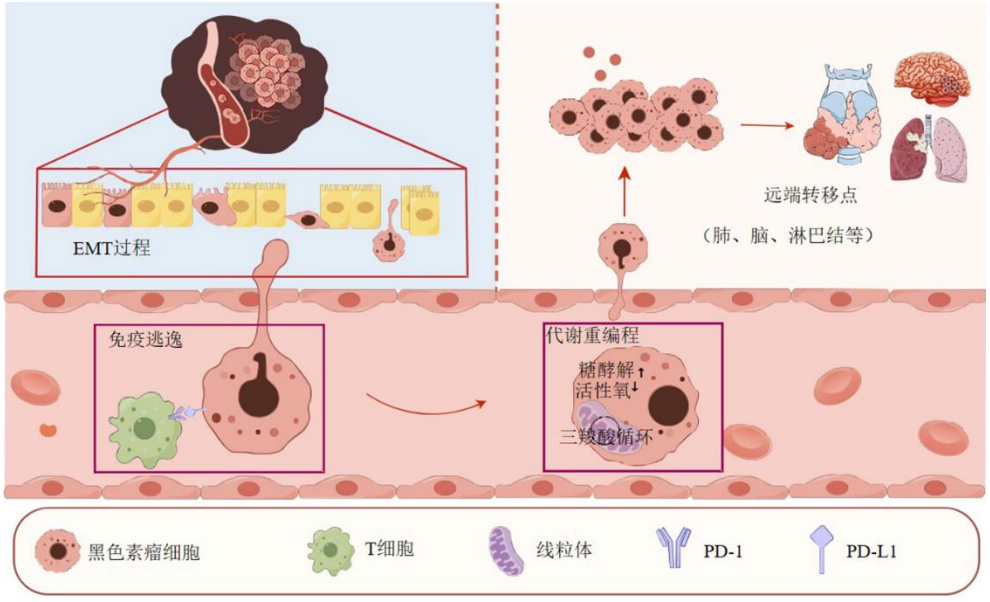

图 1　黑色素瘤远端转移过程

Fig. 1　Process of distant metastasis of melanoma

中药及其活性成分在抗黑色素瘤转移方面作用显著且不良反应小，使中药在黑色素瘤治疗中愈发受到重视[20-21]。中药可以抑制 EMT 过程，还可以调控代谢重编程、抑制黑色素瘤免疫逃逸及重塑免疫微环境[22-25]。川楝素能抑制蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/糖原合酶激酶-3β（glycogen synthasc kinase-3β，GSK-3β）/β-连环蛋白（β-catenin）通路激活从而抑制黑色素瘤细胞增殖，促进凋亡，抑制 EMT 发生[26]。吴茱萸碱通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/Akt 信号通路抑制 PD-L1 的表达，提高免疫细胞对黑色素瘤细胞的识别和杀伤，改善肿瘤免疫抑制微环境，从而显著抑制小鼠黑色素瘤的转移[27]。丹参-人参配伍可以通过调控髓系来源的抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）重塑黑色素瘤免疫微环境，抑制黑色素瘤的转移[28]。同时，中药也可通过促进细胞凋亡、调控细胞周期、抑制血管生成以及调控肿瘤干细胞等途径发挥抗黑色素瘤的

作用[29-30]。因此中药在黑色素瘤治疗中具有广泛的应用前景，为患者提供更多的治疗选择。本文将系统总结中药及其活性成分抑制黑色素瘤 EMT 过程、调控黑色素瘤细胞代谢重编程和重塑肿瘤免疫微环境等过程发挥抗黑色素瘤转移作用的研究进展，为中药抗黑色素瘤研究提供科学依据和理论基础。

1 抑制黑色素瘤的 EMT 过程

EMT 是正常胚胎发育和组织再生的重要过程，也是调节肿瘤侵袭和转移的关键机制[31]。在 EMT 过程中，细胞失去极性和细胞间黏附性，细胞表面蛋白和细胞骨架蛋白表达改变，从而获得迁移能力[32-34]。EMT 由转录因子 [如锌指转录因子（snail）]、微小 RNA（microRNA，miRNA）及转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等驱动，EMT 发生后其相关标志性蛋白如 E-钙黏蛋白（E-cadherin）、N-cadherin、波形蛋白（Vimentin）等表达也随之改变[35-36]。随着对中药抗肿瘤的不断深入研究，发现中药在抑制黑色素瘤的 EMT 过程中发挥着重要作用，中药可通过影响 EMT 标志性蛋白的表达、调控 EMT 相关驱动因子进而抑制黑色素瘤的 EMT 过程。

1.1 对 EMT 标志物的调控

中药可以直接调控 EMT 相关标志性蛋白的表达。E-cadherin 是 EMT 转化的上皮标志性蛋白，主要表达于上皮细胞可维持细胞黏附和上皮结构的完整性[37]。此外，N-cadherin 是 EMT 转化的间质标志性蛋白，其过表达能够增强黑色素瘤细胞的迁移和侵袭能力[38]。有研究显示高表达 N-cadherin 的黑色素瘤患者生存率显著降低[39]。Vimentin 是 III 型中间丝蛋白，通过介导细胞骨架组织和局灶性黏附成熟来促进肿瘤细胞的 EMT[40]。川楝素、茯苓酸、冬凌草甲素及华蟾素注射液可通过调控 EMT 相关蛋白，使 E-cadherin 表达上调进而维持细胞连接；N-cadherin 和 Vimentin 表达下调进而抑制 EMT 进程，从而达到抑制肿瘤侵袭和转移的目的[41-43]。

1.2 对 EMT 驱动因子的调控

在受到驱动因子的刺激后，EMT 过程被激活，导致黑色素瘤细胞表现出运动侵袭特性。除直接调控 EMT 相关标志性蛋白的表达外，中药也可以通过抑制驱动因子调控 EMT 的发生。TGF-β 是已知的主要 EMT 诱导剂，可直接驱动 EMT 转录因子 snail 的表达，进而促进肿瘤生长和转移[36,44]。研究表明，白茅根提取物 300、600 mg/kg 均可抑制 TGF-β 的分泌，从而抑制黑色素瘤转移[45]。丹参-人参干预后 B16F10 荷瘤小鼠转移灶肺部 *TGF-β*、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，*VEGF*）等 mRNA 表达均降低[28]。EMT 的进展还受 EMT 转录因子（如 snail）和 miRNA 的控制，snail 可以下调上皮基因并上调间质基因的表达影响 EMT[46-48]。肉叶芸香碱可通过激活 p53 后降低 snail 表达，升高 E-cadherin、下调 N-cadherin 来抑制 EMT 的过程，从而降低人黑色素瘤 A375 细胞的转移和侵袭能力[49]。miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码小 RNA 分子，可在转录后参与调控基因的表达，在细胞生长、增殖和转移等生物学过程中发挥重要作用[50-52]。研究结果表明，miR-137 过表达可阻断黑色素瘤细胞中的 Wnt/β-catenin 通路和 EMT 过程，从而阻其转移[53]。白藜芦醇可以提高 A375 细胞中 miR-506 表达水平从而显著降低黑色素瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力[54]。姜黄素通过调控 miR-222-3p 水平下调性别决定区盒基因 10 表达，使 A375 细胞的迁移和侵袭能力受到抑制[55]。

1.3 对 EMT 其他调控的作用

EMT 的一个标志性特征是上皮细胞完整性丢失，这是由维持上皮细胞间接触的黏附蛋白（如 E-cadherin）降解造成的[56-57]。这种降解的一个主要驱动因素是基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）进行蛋白水解消化，因此，MMP 家族蛋白与 EMT 过程联系非常紧密[58]。研究表明，臭椿酮可通过抑制 MMP2 和 MMP9 的表达显著减少肺转移结节数，从而抑制 A375 细胞的侵袭和转移[59]。此外，灵芝醇提物通过抑制 MMP2、MMP9 表达抑制小鼠黑色素瘤肺转移的发生[60]。

此外，PI3K/Akt、Wnt 和信号传导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）等信号通路也参与 EMT 的调控网络，并促进肿瘤细胞转移[61-64]。黑色素瘤细胞通过 PI3K/肿瘤抑制磷酸酯酶与张力蛋白同源物通路转录调控 snail 进而下调 E-cadherin 和上调 N-cadherin 的蛋白表达，破坏黏附连接，最终导致 EMT 的发生[65]。Wnt 也可以诱导黑色素瘤细胞的 EMT 过程[66-68]。ERBB3 结合蛋白 1（ERBB3 binding protein 1，Ebp1）是 EMT 的上游蛋白之一，它通过激活 Wnt/β-catenin 通路促进黑色素瘤细胞的增殖和转移，当 Ebp1 敲低时，E-cadherin 的表达升高，同时 Vimentin、N-cadherin 和 snail 的表达量均降低[69]。

激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和 Wnt/β-catenin 通路可提高间质蛋白 N-cadherin 表达，从而增加黑色素瘤细胞的侵袭性和转移潜能[70]。粉防己碱可通过调控 Akt/核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）/环磷腺苷效应元件结合蛋白通路抑制小鼠黑色素瘤的 EMT，进而抑制小鼠黑色素瘤肺转移[71]。薯蓣皂苷可以通过抑制 Janus 激酶 2（Janus kinase 2，JAK2）/STAT3 信号通路抑制 EMT 进程[72]。

综上，中药（药对、活性成分）可通过调控 EMT 相关标志物（如 E-cadherin 和 N-cadherin）、抑制转录因子（如 snail 等）及干预相关信号通路，发挥抑制黑色素瘤转移的作用。这些机制研究为中药在黑色素瘤治疗中的应用提供了理论基础。

2 调控黑色素瘤代谢重编程

原发性黑色素瘤细胞通过 EMT 转化获得运动性间质表型，从肿瘤渗透入血管，随后通过血液循环寻找并入侵适合继发性肿瘤发展的组织和器官[30]。黑色素瘤细胞转移需要巨大的能量，这种内部需求促使其能量代谢方式发生改变，因此黑色素瘤细胞从血液中成功外渗后，会产生 Warburg 效应[73]。Warburg 效应可使黑色素瘤细胞趋向于有氧糖酵解并抑制线粒体活性氧的生成，以对抗转移过程中的细胞凋亡[74-75]。

在氧气充足的情况下肿瘤细胞优先选择产能率相对较低的糖酵解途径为自身供能，产生大量的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP），称作 Warburg 效应，也被称为有氧糖酵解，其可满足肿瘤细胞快速生长对能量和代谢物质的需求，有助于维持细胞内部的氧化还原稳态[76-77]。郑秀芹[78]发现山柰酚能够有效抑制黑色素瘤的糖酵解代谢，进而通过影响 Akt/p-GSK-3β 信号通路，抑制己糖激酶 2（hexokinase 2，HK2）和电压依赖性阴离子通道 1（voltage-dependent anion channel 1，VDAC1）在线粒体中的结合，从而有效抑制黑色素瘤的转移[24]。Warburg 效应通过上调丙酮酸脱氢酶激酶 1（pyruvate dehydrogenase kinase 1，PDK1）的活性使丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase，PDH）失活，减少线粒体活性氧的产生，从而使黑色素瘤细胞免于细胞凋亡[79]。三棱提取物具有显著的抗黑色素瘤作用，其机制与抑制糖酵解相关蛋白丙酮酸 M2 型激酶（pyruvate kinase isozyme type M2，PKM2）、乳酸脱氢酶 A（lactate dehydrogenase A，LDHA）、单羧酸转运体 4（monocarborxylat transporter 4，MCT4）表达、调控肿瘤细胞糖酵解有关[80]。Warburg 效应在促进转移方面也具有关键作用[81-82]。橙花叔醇可通过上调 A375 细胞、人黑色素瘤 WM-115 细胞内的活性氧水平，抑制 Wnt/β-catenin 通路的激活，从而促进黑色素瘤细胞凋亡，达到抑制黑色素瘤细胞恶性增长的目的[83]。

综上所述，中药（单味药、活性成分）通过调控黑色素瘤细胞的代谢方式，促进黑色素瘤细胞进行有氧糖酵解，增加活性氧生成，削弱黑色素瘤细胞的 Warburg 反应，减少黑色素瘤细胞的能量供应，从而抑制黑色素瘤细胞的转移。

3 抑制黑色素瘤免疫逃逸及重塑免疫微环境

黑色素瘤细胞存活得益于高表达 PD-L1 后所产生的免疫逃逸反应，及抑制免疫细胞活性而创造出的免疫抑制微环境，使黑色素瘤细胞在转移过程中逃避 T 细胞等免疫细胞的识别和杀伤[84-87]。中药一方面可以抑制黑色素瘤细胞的代谢重编程，促进黑色素瘤细胞的凋亡；另一方面通过抑制免疫逃逸及重塑免疫微环境，增强免疫细胞对黑色素瘤细胞的识别和杀伤。

3.1 抑制黑色素瘤免疫逃逸

黑色素瘤细胞通过免疫逃逸，可弱化免疫细胞的杀伤效果。PD-1/PD-L1 是一对免疫检查点受体和配体，黑色素瘤细胞可以高表达 PD-L1 蛋白，阻止免疫系统激活，促进肿瘤进一步生长和转移[88]。吴茱萸碱可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路降低 PD-L1 的表达，提高免疫细胞的识别和杀伤效果[27]。提取自绿茶的表没食子儿茶素没食子酸酯，能通过调控黑色素瘤细胞中 JAK/STAT 信号通路继而影响 PD-1/PD-L1 的结合，改善肿瘤免疫微环境以增强抗肿瘤免疫反应[89-90]。Yang 等[91]发现激活趋化因子配体 2-趋化因子受体 2（C-C motif chemokine ligand 2-C-C motif chemokine receptor 2，CCL2-CCR2）信号通路可以促进 PD-L1 蛋白的表达从而导致免疫逃逸。而雷公藤甲素可以通过下调 CCL2/CCR2 信号通路抑制 PD-L1 的表达抑制黑色素瘤细胞的免疫逃逸[92]。

3.2 重塑免疫微环境

免疫抑制微环境是肿瘤的一大特征，是大多数恶性肿瘤转移的基础，在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用，重塑肿瘤免疫微环境也是治疗黑色素瘤的重要手段之一[93-95]。在在黑色素瘤免疫抑制微环

境中树突状细胞（dendritic cell，DC）、T 细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）和巨噬细胞等免疫细胞的活性被抑制[96]。这是由于黑色素瘤细胞代谢产生的乳酸抑制了 DC 细胞的活化和抗原表达[97-98]，同时黑色素瘤细胞释放的炎症因子所募集的调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）和中性粒细胞可以通过直接或间接的方式抑制 $CD8^+$ T 细胞的激活和抑制 NK 细胞的活性[99]。丹参素可逆转肿瘤患者外周血中 TGF-β1 对 NK 细胞的免疫抑制作用，抑制肿瘤的发展[100]。桔梗-姜半夏配伍能够上调肺组织趋化因子配体 9（C-X-C motif chemokine ligand 9，CXCL9）的表达，从而招募 NK 细胞在肺脏聚集，并促进 NK 细胞分泌 γ 干扰素、穿孔素等抗肿瘤因子，提高肿瘤微环境的免疫水平[101]。丹参-人参配伍能够有效重塑肿瘤免疫抑制微环境，其通过抑制肿瘤组织分泌白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）等相关刺激因子，减少肿瘤微环境中 MDSCs 的浸润，恢复 $CD8^+$ T 细胞等免疫细胞的活性，从而抑制黑色素瘤的转移[28]。研究表明，银耳多糖通可过降低黑色素瘤细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator activated receptor γ，PPARγ）的表达，促进巨噬细胞向肺部聚集，并以 M_1 型巨噬细胞的浸润为主。M_1 型巨噬细胞能够分泌大量促炎因子，从而抑制肿瘤的转移[102]。红花多糖通过上调 M_1 型巨噬细胞极化表型标志物分化群 86、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、诱导型一氧化氮合酶的表达，使巨噬细胞向 M_1 型极化，有效降低小鼠皮肤黑色素瘤 B16F10 细胞的侵袭与迁移能力[103]。研究表明，桔梗汤可促进小鼠肺脏中辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）表达 γ 干扰素和 CXCR3，显著增强 Th1 细胞在肺脏的募集能力，这一效应与桔梗汤上调肺脏基质细胞中 CXCL9 和 CCL5 的表达密切相关；桔梗汤还能增强 Th1 细胞释放 γ 干扰素等因子，而 γ 干扰素能够进一步促进 CXCL9 和 CXCR3 的表达，形成循环增强的 Th1 免疫效应。此机制通过逆转肿瘤免疫抑制微环境，有效抑制 B16F10 细胞的肺部转移[104]（图 2）。

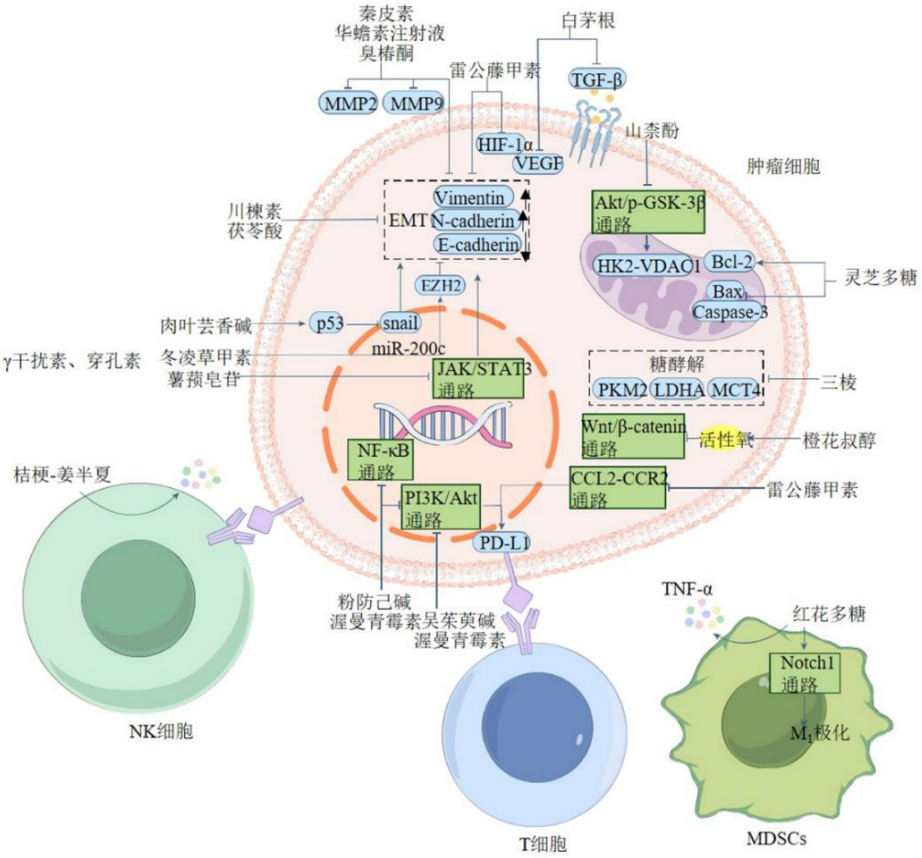

图 2　中药及其活性成分抗黑色素瘤转移的作用机制

Fig. 2　Mechanism of traditional Chinese medicine and its active ingredients against melanoma metastasis

综上，中药（复方、药对、活性成分）可以抑制黑色素瘤细胞免疫检查点 PD-L1 的表达以提高免疫细胞对黑色素瘤细胞的识别与杀伤，及重塑免疫微环境，进而抑制黑色素瘤的转移。

目前，对于中药及其活性成分抑制黑色素瘤转移的研究主要集中在对活性成分的研究，其次是单味药、药对及复方。活性成分具有一些独特的优势：（1）机制清晰，活性成分的分子结构明了，在研究中可以明确其作用靶点及作用机制，更容易追踪其在体内的代谢过程；（2）重复性和可控性更高，活性成分可以被纯化及标准化，使得实验结果稳定可靠，同时在药理实验和临床研究中，更容易对不同批次的药物进行一致的质量控制；（3）毒性和不良反应评估更明确，活性成分的毒理学研究更为简单，因为可以精确量化其剂量与毒性之间的关系。以上优势使目前对活性成分的研究多于单味药、药对及复方，这也符合现代药物的研发模式。但单味药、药对及复方的特点与优势也不可忽略，如（1）协同增效，单味药中含有多种成分，药对及复方中有多种药物，这些成分与药物可以通过多种靶点、多种机制协同发挥作用。通过多种成分的组合来增强疗效，利用药物间的协同作用提高治疗效果。如丹参单用时，其主要的脂溶性提取物隐丹参酮可以抑制 B16F10 细胞的生长，也可以作为天然 STAT3 抑制剂调控 MDSCs；人参单用时，人参中人参皂苷 Rg_3 等能够调节肿瘤免疫微环境。当二者配伍使用时可以重塑肿瘤免疫微环境，恢复 $CD8^+$ T 细胞的活性，达到抗肿瘤的作用[105-106]。（2）药对与复方的多成分不仅可以针对疾病的多个方面进行治疗，还能够调节机体的整体状态，改善机体的免疫状态和调整内分泌系统，实现综合治疗。（3）符合中医的辨证论治理念，中医药讲究“辨证论治”，即根据患者的具体病情进行个性化的治疗，药对及复方能够灵活地根据病情调整药物种类和比例，以更好地符合患者的需求。

4 结语与展望

本文系统综述了中药及其活性成分抗黑色素瘤转移的研究进展。黑色素瘤的转移是一个复杂的多步骤过程，涉及多个器官、组织和细胞的相互作用。黑色素瘤细胞首先通过 EMT 过程获得侵袭和转移能力进入血液循环，在血液循环中通过代谢重编程、免疫逃逸等方式生存，最终在远端定植。中药及其活性成分可调节黑色素瘤细胞的 EMT 过程，从而抑制黑色素瘤的迁移和侵袭；其次，通过调节黑色素瘤细胞的代谢重编程，从而减少细胞的能量供应；通过抑制免疫逃逸，提高免疫细胞对黑色素瘤细胞的识别和杀伤；此外，中药及其活性成分还可以通过调节免疫抑制微环境，抑制黑色素瘤转移的发生。

尽管目前对中药及其活性成分抗黑色素瘤转移的研究取得了一定进展，但仍有诸多问题有待进一步的探索：（1）目前中药及其活性成分抗黑色素瘤转移的研究多集中于单体的研究，而对单味药、药对，尤其是复方的整体研究相对缺乏；（2）目前缺乏对于黑色素瘤转移的特殊靶点及机制的研究；（3）中药成分的复杂性使作用机制的精确解析变得困难；（4）关于抗黑色素瘤转移的中药成分代谢及其毒理学的研究有待进一步开展，方可确保其临床应用的可行性和安全性。针对上述存在的问题，综合现阶段的研究现状，笔者认为应推进中药复方的研究，充分利用中药的多成分、多靶点、多通路的优势，在黑色素瘤转移的不同阶段、不同方面协同治疗，为黑色素瘤患者提供一种更为全面和个性化的治疗方案。如当桔梗单用时，桔梗中的桔梗皂苷 D 抑制 A375 细胞增殖及诱导凋亡；而当桔梗-姜半夏配伍使用时，可以促进小鼠 NK 细胞在肺部募集并抑制黑色素瘤向肺部转移[104,107]。其次，应加快对黑色素瘤转移的特殊靶点、机制的研究，建立更加接近临床表现的黑色素瘤转移模型，更好地模拟黑色素瘤转移过程，从而可开发高效且特异性的抗转移药物。同时，由于中药成分的复杂性，未来的研究方向可以集中在中药与现代技术的联合应用上，明确各成分的作用靶点，以提高抗黑色素瘤转移的疗效。最后，深入开展毒理学研究，进行急性毒性和慢性毒性实验，观察中药活性成分对动物模型的毒性反应，包括主要器官的病理学变化（如肝、肾、心脏等）及血液学和生化指标的变化。针对可能的不良反应，开展遗传毒性、致癌性和生殖毒性研究，尤其是长期使用中药时对机体的潜在影响。利用现代药理学技术和精准医学方法，优化中药的应用方案，建立中药使用的实时药物监测系统，及时检测患者血药浓度及其代谢产物，以发现潜在的不良反应，定期进行安全性评估，进一步提高其疗效和安全性。优化中药制剂和给药方式，改进中药制剂形式，如纳米载药系统（如脂质体、纳米粒、聚合物载药系统等）可以提高中药活性成分的生物利用度

和靶向性，从而减少非靶向组织的毒性。探索联合用药策略，将中药活性成分与现有的抗黑色素瘤药物或免疫疗法联合使用，利用协同作用提高疗效并降低药物剂量。因此，加快探索中药及其活性成分抗黑色素瘤转移研究，为黑色素瘤转移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] 张陈, 周丽君, 龙聪. LAG3 免疫抑制剂治疗黑色素瘤的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2469-2473.

[2] Siegel R, Miller K D, Wagle N S, *et al*. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2023, 73: 17-48.

[3] Siegel R, Miller K D, Fuchs H E, *et al*. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.

[4] Schadendorf D, van Akkooi A C J, Berking C, *et al*. Melanoma [J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 971-984.

[5] Suman S, Markovic S N. Melanoma-derived mediators can foster the premetastatic niche: Crossroad to lymphatic metastasis [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(9): 724-743.

[6] Gerstberger S, Jiang Q W, Ganesh K. Metastasis [J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564-1579.

[7] Massagué J, Ganesh K. Metastasis-initiating cells and ecosystems [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 971-994.

[8] Mao X Y, Li Q Q, Gao Y F, *et al*. Gap junction as an intercellular glue: Emerging roles in cancer EMT and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 133-137.

[9] 王琳梓, 陶广义, 易雪晴, 等. 基于文献计量与可视化分析探究黑色素瘤免疫相关不良事件的全球研究趋势与进展 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 94-104.

[10] Jiang Y Y, Zhan H X. Communication between EMT and PD-L1 signaling: New insights into tumor immune evasion [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 72-81.

[11] Imai D, Yoshizumi T, Okano S, *et al*. IFN-γ promotes epithelial-mesenchymal transition and the expression of PD-L1 in pancreatic cancer [J]. *J Surg Res*, 2019, 240: 115-123.

[12] Sahoo S, Nayak S P, Hari K, *et al*. Immunosuppressive traits of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 797261.

[13] Muralidharan S, Sahoo S, Saha A, *et al*. Quantifying the patterns of metabolic plasticity and heterogeneity along the epithelial-hybrid-mesenchymal spectrum in cancer [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 297.

[14] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpekis D V, Kyriazopoulou V, *et al*. EMT factors and metabolic pathways in cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 499.

[15] Chen S M, Zhou X M, Yang X, *et al*. Dual blockade of lactate/GPR81 and PD-1/PD-L1 pathways enhances the anti-tumor effects of metformin [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1373.

[16] Chen D W, Barsoumian H B, Fischer G, *et al*. Combination treatment with radiotherapy and a novel oxidative phosphorylation inhibitor overcomes PD-1 resistance and enhances antitumor immunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000289.

[17] Aggarwal V, Montoya C A, Donnenberg V S, *et al*. Interplay between tumor microenvironment and partial EMT as the driver of tumor progression [J]. *iScience*, 2021, 24(2): 102113.

[18] Luna-Yolba R, Marmoiton J, Gigo V, *et al*. Disrupting mitochondrial electron transfer chain complex I decreases immune checkpoints in murine and human acute myeloid leukemic cells [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3499.

[19] Skibbe K, Brethack A K, Sünderhauf A, *et al*. Colorectal cancer progression is potently reduced by a glucose-free, high-protein diet: Comparison to anti-EGFR therapy [J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5817.

[20] 王梓霞, 黄羽欣, 谢锦楠, 等. 皮肤黑色素瘤差异表达基因的生物信息学分析及调控中药预测 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 551-562.

[21] 焦艳林, 翁宗琴, 朱智鑫, 等. 中药单体逆转 BRAF 突变型黑色素瘤分子靶向药物耐药研究进展 [J]. 生命科学, 2023, 35(10): 1358-1365.

[22] 兰楠, 吕志阳, 周雨晴, 等. 秦皮素通过下调 p70S6K 抑制人黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭研究 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6254-6260.

[23] 李文, 杨莉莉, 王东明, 等. 雷公藤甲素对黑色素瘤 A375 细胞 EMT 通路及侵袭能力的作用研究 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 153-155.

[24] 江婷婷, 赵文文, 武香香, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨雷公藤治疗黑色素瘤的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 34-40.

[25] Liu Y, Liu X J, Zhang N, *et al*. Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity via inhibiting the deubiquitination activity of CSN5 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12): 2299-2312.

[26] 皮庆友, 赵媛, 陈璐. 川楝素抑制 Akt/GSK-3β/β-catenin 通路对恶性黑色素瘤细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11): 1334-1339.

[27] 江丽. 吴茱萸碱通过 PI3K/Akt 通路影响小鼠黑色素瘤 PD-L1 表达的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.

[28] 杨葛俊, 邹珏瑶, 赵涵, 等. 丹参-人参配伍调控 MDSCs 重塑黑色素瘤免疫微环境的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(8): 717-726.
[29] 邓福临, 郭宇晗, 吕大伦. 黑色素瘤的中药治疗研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(13): 1259-1264.
[30] 余华, 丁桂清, 马金昀, 等. 中药调控肿瘤干细胞作用机制研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(9): 3013-3019.
[31] 王倩. 肿瘤标志物及 EMT 通路表达水平对黑色素瘤预后的影响 [J]. 现代医药卫生, 2024, 40(1): 81-87.
[32] Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
[33] Lah T T, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 262-273.
[34] Nieto M, Huang R J, Jackson R, *et al*. Emt: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
[35] David C J, Massagué J. Contextual determinants of TGFβ action in development, immunity and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7): 419-435.
[36] Su J, Morgani S M, David C J, *et al*. TGF-β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1 [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 566-571.
[37] 吴沛龙, 张景斌. 不同信号通路对于 E 钙黏蛋白参与甲状腺癌上皮间充质化作用的研究进展 [J]. 吉林医学, 2023, 44(2): 473-477.
[38] 李雄锋, 程海东, 莎仁高娃, 等. N-cadherin 的作用及其作为肿瘤治疗靶点的展望 [J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(2): 317-325.
[39] Chhabra G, Singh C K, Ndiaye M A, *et al*. Role of PLK1/NUMB/NOTCH in epithelial-mesenchymal transition in human melanoma [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 6.
[40] 杨展飞. Bmal1、p53、Vimentin 在卵巢浆液性癌中的表达及其临床意义 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
[41] 赵婷秀, 兰钰琪, 金贺, 等. 茯苓酸对小鼠黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制研究 [J]. 西部中医药, 2024, 37(4): 28-33.
[42] 赵汴霞, 任红, 晋佳路, 等. 冬凌草甲素调控 miR-200c/EZH2 轴抑制黑色素瘤细胞上皮-间质转化的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 67-76.
[43] 刘霞霞, 陈馨, 王文君, 等. 华蟾素注射液抑制小鼠黑色素瘤的作用及机制研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(6): 65-70.
[44] Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: Andrew_aguirre@dfci.harvard.edu; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 185-203.
[45] 马成勇. 白茅根对黑色素瘤的作用及其分子机制的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
[46] 毕嫣然, 吴照球, 傅蓉. 锌指转录因子 snail 调控和功能 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(43): 102-104.
[47] 熊婷, 傅蓉. EMT 转录因子及其调控机制的研究进展 [J]. 生物化工, 2022, 8(5): 149-154.
[48] 葛淑敏, 王哲汶, 武金宝. Snail、MMP-9、VEGF 在结直肠癌中的表达及进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(7): 820-824.
[49] 赵庆芳, 霍焱, 姜战胜, 等. 肉叶芸香碱对黑色素瘤 A375 细胞上皮间充质转化的影响 [J]. 天津医药, 2017, 45(7): 691-695.
[50] 朱智鑫, 焦艳林, 翁宗琴, 等. 外泌体 miRNA 在黑色素瘤转移和耐药中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1336-1339.
[51] Luan W K, Ding Y T, Xi H L, *et al*. Exosomal miR-106b-5p derived from melanoma cell promotes primary melanocytes epithelial-mesenchymal transition through targeting EphA4 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 107.
[52] 陈红霞, 陈赛, 王旭, 等. miRNA 在黑色素瘤发病中的调控作用及相关药物的研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2023, 30(5): 471-476.
[53] Zhang J F, Liu G Q, Jin H J, *et al*. MicroRNA-137 targets EZH2 to exert suppressive functions in uveal melanoma via regulation of Wnt/β-catenin signaling and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *J BUON*, 2021, 26(1): 173-181.
[54] 李燕华, 陈菊萍, 袁皓琛, 等. 白藜芦醇调控 miR-506 对黑色素瘤细胞增殖、迁移、侵袭的影响及机制 [J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1415-1419.
[55] Tang Y Q, Cao Y M. Curcumin inhibits the growth and metastasis of melanoma via miR-222-3p/SOX10/notch axis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 3129781.
[56] Bakir B, Chiarella A M, Pitarresi J R, *et al*. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 764-776.
[57] Huang Y H, Hong W Q, Wei X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129.
[58] Hwang K E, Kim H J, Song I S, *et al*. Salinomycin suppresses TGF-β1-induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 715-726.

[59] 周正蔚, 徐敏, 张倪, 等. 臭椿酮对黑色素瘤细胞侵袭转移的抑制作用 [J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(3): 173-178.

[60] 王芷宁. 灵芝抗肿瘤肺转移作用的初步评价 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2022.

[61] 杜旭, 袁源, 简华宏, 等. 渥曼青霉素通过调节 Akt/NF-κB 通路抑制人黑色素瘤细胞的迁移和侵袭 [J]. 四川医学, 2022, 43(12): 1185-1191.

[62] 吴以加, 房燕, 沈菲洋, 等. FBXO38 通过 PI3K-Akt 信号通路调控眼部黑色素瘤增殖 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2023, 43(12): 1470-1479.

[63] 秦伟卓, 费高强, 张学宁, 等. Wnt/β-catenin 信号通路在疾病中的研究进展 [J]. 现代医学, 2023, 51(9): 1337-1345.

[64] 陈攀, 李彦, 王佳慧, 等. PTPRO 通过减少 STAT3 磷酸化抑制黑色素瘤的恶性行为 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2024, 38(2): 127-131.

[65] Chen J Y, Huang L, Quan J, *et al*. TRIM14 regulates melanoma malignancy via PTEN/PI3K/Akt and STAT3 pathways [J]. *Aging*, 2021, 13(9): 13225-13238.

[66] Untiveros G, Dezi L, Gillette M, *et al*. Normal skin cells increase aggressiveness of cutaneous melanoma by promoting epithelial-to-mesenchymal transition via nodal and Wnt activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11719.

[67] Feng C Y, Yu A, Wang Z F, *et al*. A novel PDPN antagonist peptide CY12-RP2 inhibits melanoma growth via Wnt/β-catenin and modulates the immune cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 9.

[68] Wang D, Li S H, Chen Y S, *et al*. Sodium thiosulfate inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma via regulating the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *J Dermatol Sci*, 2023, 109(2): 89-98.

[69] Bao Y Q, Cui J S, Yue Y Y, *et al*. ERBB3 binding protein 1 promotes the progression of malignant melanoma through activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 44.

[70] Radić M, Vlašić I, Jazvinšćak Jembrek M, *et al*. Characterization of vemurafenib-resistant melanoma cell lines reveals novel hallmarks of targeted therapy resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9910.

[71] 梁娇, 茆文莉, 张力升, 等. 基于网络药理学及体内外实验探讨粉防己碱抗黑色素瘤增殖、迁移、侵袭的作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(12): 1743-1752.

[72] 许预, 于新华, 兰守夕, 等. 薯蓣皂苷对小鼠恶性黑色素瘤细胞侵袭、迁移及黏附的抑制作用及机制 [J]. 山东医药, 2022, 62(19): 43-47.

[73] 刘洋. 基于 Warburg 效应探究隐丹参酮抑制黑色素瘤生长的内在机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.

[74] Phan T G, Croucher P I. The dormant cancer cell life cycle [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(7): 398-411.

[75] Attaran S, Bissell M J. The role of tumor microenvironment and exosomes in dormancy and relapse [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 78: 35-44.

[76] Liberti M V, Locasale J W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218.

[77] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: Historical dogma versus current understanding [J]. *J Physiol*, 2021, 599(6): 1745-1757.

[78] 郑秀芹. 基于糖酵解限速酶探讨三棱成分山柰酚抗黑色素瘤转移机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[79] Lu C W, Lin S C, Chien C W, *et al*. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 3 increases drug resistance and early recurrence in colon cancer [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1405-1414.

[80] 刘洋, 郑秀芹, 杨葛俊, 等. 三棱提取物抑制糖酵解限速酶抗黑色素瘤机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(4): 331-338.

[81] Icard P, Shulman S, Farhat D, *et al*. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? [J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 38: 1-11.

[82] Pouysségur J, Marchiq I, Parks S K, *et al*. 'Warburg effect' controls tumor growth, bacterial, viral infections and immunity - Genetic deconstruction and therapeutic perspectives [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 334-346.

[83] 刘嬰, 王建澍, 薛金旭, 等. 橙花叔醇通过 Wnt-β-catenin 通路调控黑色素瘤细胞的恶性生物学行为 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(3): 204-210.

[84] Liu N, Zhang J L, Yin M Z, *et al*. Inhibition of xCT suppresses the efficacy of anti-PD-1/L1 melanoma treatment through exosomal PD-L1-induced macrophage M_2 polarization [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2321-2334.

[85] Liu N, Yan M J, Tao Q, *et al*. Inhibition of TCA cycle improves the anti-PD-1 immunotherapy efficacy in melanoma cells via ATF3-mediated PD-L1 expression and glycolysis [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e007146.

[86] Kim J, Kim T J, Chae S, *et al*. Targeted deletion of CD244 on monocytes promotes differentiation into anti-tumorigenic macrophages and potentiates PD-L1 blockade in melanoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 45.

[87] Yu P, Wei H, Li K X, *et al*. The traditional Chinese medicine monomer Ailanthone improves the therapeutic efficacy of anti-PD-L1 in melanoma cells by targeting c-

Jun [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 346.

[88] Kamińska P, Buszka K, Galus Ł, *et al*. Circulating melanoma cell numbers correlate with TIGIT-positive cytotoxic T cell counts in advanced-stage melanoma patients [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 856.

[89] Du B X, Lin P, Lin J. EGCG and ECG induce apoptosis and decrease autophagy via the AMPK/mTOR and PI3K/Akt/mTOR pathway in human melanoma cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(4): 290-300.

[90] Ravindran Menon D, Li Y, Yamauchi T, *et al*. EGCG inhibits tumor growth in melanoma by targeting JAK-STAT signaling and its downstream PD-L1/PD-L2-PD1 axis in tumors and enhancing cytotoxic T-cell responses [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(11): 1081.

[91] Yang H, Zhang Q N, Xu M, *et al*. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41.

[92] 杨羽, 黎官印, 陈颖, 等. 雷公藤甲素通过抑制 CCL2-CCR2 信号通路调节黑色素瘤细胞的增殖、凋亡和免疫逃避 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(5): 449-455.

[93] 艾晨. 靶向 CAFs 超声响应的纳米液滴负载 V9302 和 GLULsiRNA 通过谷氨酰胺代谢重编程和肿瘤微环境重塑抑制黑色素瘤生长 [D]. 济南: 山东大学, 2023.

[94] 徐蓉. 改善肿瘤微环境的多功能纳米递送系统在黑色素瘤联合治疗中的应用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.

[95] 丁瑶, 刘雯, 廖亦然, 等. SQLE 敲除促进黑色素瘤肿瘤微环境 $CD8^+$ T 细胞浸润发挥抗肿瘤效应 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1315-22.

[96] Colegio O R, Chu N Q, Szabo A L, *et al*. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563.

[97] 陈璐, 高威. 肿瘤酸性微环境的形成机制及其对肿瘤进展的影响 [J]. 肿瘤, 2019, 39(2): 140-145.

[98] 尧晨光. SIPA1/HIF-2α 通过调控乳腺癌有氧糖酵解促进转移的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[99] Brand A, Singer K, Koehl G E, *et al*. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671.

[100] 张婷婷. 基于 TGF-β1 探讨丹参素调节 NK 细胞对乳腺癌的杀伤作用及机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[101] 王悦, 张玥, 孔令婉, 等. 桔梗-姜半夏配伍促进小鼠 NK 细胞在肺脏募集并抑制肿瘤肺脏转移 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 199-200.

[102] 苏巧玲, 李秀敏. 银耳多糖抗 B16 黑色素瘤肺转移的作用及机理研究 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(5): 331-335.

[103] 张云超. 红花多糖调控巨噬细胞极化表型抑制黑色素瘤转移的作用及分子机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.

[104] 孔令婉, 王悦, 张玥, 等. 桔梗汤促进肺脏 Th1 细胞募集及拮抗肿瘤肺脏转移的作用机制研究 [J]. 中医药信息, 2023, 40(12): 1-7.

[105] Trovato R, Fiore A, Sartori S, *et al*. Immunosuppression by monocytic myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic ductal carcinoma is orchestrated by STAT3 [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 255.

[106] Xia J X, Ma S J, Zhu X, *et al*. Versatile ginsenoside Rg_3 liposomes inhibit tumor metastasis by capturing circulating tumor cells and destroying metastatic niches [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabj1262.

[107] 李育婷. 桔梗皂苷 D 抑制黑色素瘤 A375 细胞增殖及诱导凋亡的分子机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.

[责任编辑 赵慧亮]