

中药调控肿瘤免疫微环境的作用及机制研究进展

闫靖楠¹, 宋忠阳², 祁亚锋¹, 李经纬¹, 蒋晓丹¹, 李娅娅¹, 张录梅¹, 张利英^{1*}, 张志明^{3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘要: 在新一代肿瘤疾病的免疫治疗方法中, 肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 发挥着重要作用。肿瘤的发生发展不仅与肿瘤细胞自身特性相关, 也依赖于其所处微环境中不同细胞和细胞因子的支持, 其中免疫细胞在 TIME 中起着关键作用。在正常情况下, 免疫细胞可以在免疫监测过程中识别和抑制新生的肿瘤细胞生长, 但在肿瘤免疫编辑过程中, 免疫细胞会发生免疫抑制, 形成肿瘤免疫抑制微环境, 干扰免疫系统正常的监视和效应功能, 从而促进肿瘤的增殖和逃逸。多项研究表明, 中医药能够从多个方面调控 TIME, 调节机体免疫水平及免疫细胞活性, 改善机体免疫抑制状态, 从而达到防治肿瘤的作用。系统总结 TIME 在肿瘤发生发展中的内在机制, 探讨中医药调控 TIME 防治肿瘤的相关作用机制, 以期为深入探寻肿瘤的发病机制及中医药防治策略提供新的视角和思路。

关键词: 肿瘤免疫微环境; 免疫细胞; 中药; 作用机制; 免疫治疗

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)17-6477-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.034

Progress in research on role and mechanism of traditional Chinese medicine in regulating tumor immune microenvironment

YAN Jingnan¹, SONG Zhongyang², QI Yafeng¹, LI Jingwei¹, JIANG Xiaodan¹, LI Yaya¹, ZHANG Lumei¹, ZHANG Liying¹, ZHANG Zhiming³

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: The tumor immune microenvironment (TIME) plays an important role in the new generation of immunotherapy for cancer diseases. The occurrence and development of tumors are not only related to the characteristics of tumor cells themselves, but also depend on the support of different cells and cytokines in their microenvironment, among which immune cells play a key role in TIME. Under normal circumstances, immune cells can recognize and inhibit the growth of nascent tumor cells in the process of immune surveillance. However, in the process of tumor immune editing, immune cells will undergo immunosuppression and form a tumor immunosuppressive microenvironment, which interferes with the normal surveillance and effector functions of the immune system, thereby promoting tumor proliferation and escape. A number of studies have shown that traditional Chinese medicine can regulate the TIME, the immune level and the activity of immune cells from many aspects, and improve the immunosuppressive state of the body, so as to achieve the role of tumor prevention and treatment. This article systematically summarizes the internal mechanism of TIME in the occurrence and development of tumors, and discusses the related mechanism of traditional Chinese medicine regulating TIME in the prevention and treatment of tumors, in order to provide new perspectives and ideas for exploring the pathogenesis of tumors and the prevention and treatment strategies of traditional Chinese medicine.

Key words: tumor immune microenvironment; immune cells; traditional Chinese medicine; mechanism of action; immunotherapy

收稿日期: 2025-03-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460925, 81160882); 甘肃省科技重大专项基金项目 (22ZD1FA001); 甘肃省联合研究基金重大项目 (23JRRA1530); 兰州市科技计划项目 (2025-2-3); 甘肃省“银龄专家工作室” ([2025] 4 号); 中医药高层次人才工作室建设项目 (甘科协[2021]125 号); 甘肃省科技厅重点研发计划项目 (24YFFA067); 甘肃省组织部陇原青年人才项目 (002104002)

作者简介: 闫靖楠, 博士研究生, 研究方向为中医药防治肿瘤研究。E-mail: yanjingnan1204@163.com

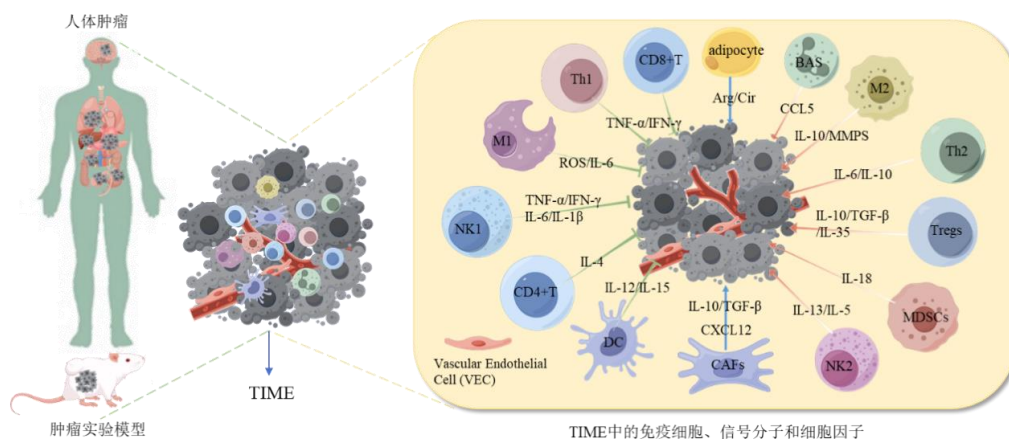
***通信作者:** 张志明, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治肿瘤的临床研究。E-mail: zhangzhimingys@163.com

张利英, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治肿瘤相关研究。E-mail: zhangliying201212@163.com

肿瘤是多种因素长期共同作用引发的基因异常疾病，已成为威胁人类生命的重大疾病之一。尽管目前在肿瘤诊断、治疗及预防等方面已取得一定进展，但其发病率与死亡率在全球范围内仍呈上升趋势，是全球主要死亡原因之一。据世界卫生组织统计报告，2022 年全球癌症新发病例约为 2 000 万，死亡病例约为 970 万；预计到 2050 年，每年癌症新发病例数将达到 3 500 万，比 2022 年增加 77%^[1-2]。目前肿瘤的治疗手段包括手术、放化疗、靶向、免疫及中医药治疗等，其中免疫治疗已成为一种重要的治疗策略。正常情况下，免疫系统能够监测新生肿瘤细胞，并通过免疫细胞消灭这些异常细胞，但肿瘤细胞会通过降低自身抗原表达、分泌免疫抑制因子等机制逃避免疫识别；免疫治疗则是针对这些逃逸机制，采取相应措施调节机体的天然免疫和获得性免疫来对抗肿瘤，其核心在于激活或增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力。然而，肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）的复杂性和异质性给肿瘤免疫治疗带来了挑战。

TME 是由肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)、基质细胞等与细胞外基质和信号分子组成的复杂集合系统, 这些成分的相互作用共同影响着肿瘤的发生、

发展和预后^[3]。肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 是 TME 的重要组成部分, 是由肿瘤细胞、免疫细胞、细胞因子和信号分子之间相互作用创造的一个促进治疗抵抗的免疫抑制环境 (图 1)。在免疫监视机制的调控下, 机体正常的免疫微环境可有效抑制肿瘤的生长; 然而, TIME 因其酸性、缺氧的特性以及代谢产物的积累, 可导致多种免疫细胞表现出免疫抑制或耐受表型^[4]。因此, 肿瘤研究领域的关注焦点也逐渐转向 TIME, 探究 TIME 的调控机制, 改善或逆转 TIME 的免疫抑制可能成为肿瘤免疫治疗的新方向。中医药在肿瘤的不同阶段均发挥着显著的防治作用。众多研究表明, 中医药能够通过多靶点、多途径调控 TIME 来抑制肿瘤进展, 其中, 中药单体和中药复方、单药均可通过调控先天性免疫或适应性免疫系统, 改变 TIME 内细胞因子水平和特定免疫细胞的抑制状态, 并辅助其他疗法增强疗效和减轻不良反应^[5]。由此可见, 中医药在肿瘤免疫治疗中发挥着重要的作用, 故本文系统总结和梳理 TIME 调控肿瘤的内在机制, 探讨中医药调控 TIME 在肿瘤防治中的作用, 以期为进一步探寻中医药调控 TIME 向抗肿瘤模式转变的防治策略提供思路 and 参考。



TIME-肿瘤免疫微环境; TNF- α -肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ -干扰素- γ ; ROS-活性氧; IL-1 β -白细胞介素-1 β ; TGF- β -转化生长因子- β ; CXCL12-趋化因子配体 12; MMPs-基质金属蛋白酶; CCL5-CC 类趋化因子配体 5; Arg-抗生素抗性基因; Cir-环状 RNA; CD8⁺T-细胞毒性 T 细胞; Th1/2-辅助性 T 细胞 1/2; M1/M2-M1/2 型巨噬细胞; NK1/NK2-自然杀伤细胞 1/2; CD4⁺T-辅助性 T 淋巴细胞; VEC-血管内皮细胞; DC-树突状细胞; CAFs-肿瘤相关成纤维细胞; MDSCs-骨髓来源的抑制性细胞; Tregs-调节性 T 细胞; BAS-嗜碱性粒细胞。

TIME-tumor immune microenvironment; TNF- α -tumor necrosis factor- α ; IFN- γ -interferon- γ ; ROS-reactive oxygen species; IL-1 β -interleukin-1 β ; TGF- β -transforming growth factor- β ; CXCL12-chemokinesis ligand 12; MMPs-matrix metalloproteinases; CCL5-CC class chemokine ligand5; Arg-antibiotics resistance genes; Cir-circRNA; CD8⁺T-cytotoxic T lymphocytes; Th1/2-T helper 1/2 cell; M1/M2-macrophages 1/2; NK1/NK2-natural killer cell 1/2; CD4⁺T-helper T lymphocytes 4; VEC-vascular endothelial cell; DC-dendritic cell; CAFs-cancer-associated fibroblasts; MDSCs-myeloid-derived suppressor cells; Tregs-regulatory T cells; BAS-basophils.

图 1 TIME 模式图

Fig. 1 Schematic diagram of TIME

1 TIME

TIME 是一个复杂而动态的高度异质性体系,是 TME 中具有免疫调节作用的部分,在肿瘤的发生、发展以及防治中扮演着关键角色^[6]。值得注意的是,免疫细胞在 TIME 中起着核心作用,T 细胞包括辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)和细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTLs),发挥着免疫正向调节的关键作用。其中,Th 细胞可通过分泌多种细胞因子来调控其他免疫细胞的活性,从而起到调节免疫反应的重要作用;CTLs 主要通过识别并结合到靶细胞表面的特定抗原来杀伤肿瘤细胞,但在 TIME 中 CTLs 的活性经常受到抑制,主要原因是调节性 T 细胞(T regulatory cell, Tregs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等免疫抑制细胞和 CAFs 分泌胶原蛋白形成的物理屏障的阻碍。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是先天免疫系统的淋巴细胞,具有识别和杀伤肿瘤细胞的能力,但其活性也受到 TIME 中的多种因素影响。Tregs 和 MDSCs 在 TIME 中发挥免疫抑制作用,通过多种机制抑制其他免疫细胞的活性,维持免疫耐受,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAMs)和肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)在 TIME 中发挥复杂的双重作用,既可以促进肿瘤的生长和转移,又可通过适当的激活发挥抗肿瘤作用。TAMs 可分为经典激活型的或促炎的 M1 型和选择性激活型或抗炎的 M2 型 2 种巨噬细胞。M1 型巨噬细胞具有较强的吞噬和杀伤活性,可通过分泌促炎细胞因子等抑制肿瘤进展;M2 型巨噬细胞可通过分泌大量免疫抑制性细胞因子调控其他免疫细胞的功能,促使肿瘤细胞产生免疫逃逸,并产生肿瘤生长因子和血管内皮生长因子等促进肿瘤细胞增殖^[7]。CAFs 在 TIME 的刺激下会分泌多种生长因子、免疫抑制因子、趋化因子,分别促进肿瘤细胞增殖、抑制 T 细胞活性、吸引其他免疫抑制细胞,形成免疫抑制微环境,促进肿瘤细胞转移和免疫逃逸。相反,单细胞 RNA 测序揭示了 CAFs 的异质性,不同的 CAF 亚型在某些特定条件下可能具有抗肿瘤作用。成纤维网状细胞能够通过分泌特定的细胞因子或趋化因子,形成一个复杂的“免疫孤岛”,有效激活和招募免疫细胞来增强机体对肿瘤的免疫反应,从而发挥抗肿瘤作用。肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)

具有表型可塑性,其功能呈现双重性,抗肿瘤的 N1 表型可通过释放 ROS 和促炎因子增强免疫杀伤,而促肿瘤的 N2 表型则通过分泌 ARG1、MMP9 等因子促进免疫抑制、血管生成和肿瘤转移。这些免疫细胞通过复杂的相互作用,既可以促进肿瘤的生长和转移,也可以抑制肿瘤的发展,是 TIME 中的一把“双刃剑”,决定着肿瘤的总体预后趋势。

众多研究表明,肿瘤的形成与机体免疫监视及免疫清除功能的减弱密切相关。为了对抗这种免疫抑制作用,免疫治疗逐渐成为一种重要的治疗手段。通过重塑 TIME,免疫治疗能够调控免疫细胞与肿瘤细胞之间的相互作用,有效恢复免疫细胞的肿瘤攻击和杀伤能力,促进自身免疫系统对肿瘤细胞的应答,并抑制肿瘤细胞发生免疫逃逸。然而,免疫细胞在清除肿瘤细胞的过程中,会诱导炎症因子的释放,进而引发免疫抑制状态,使原本有效的免疫治疗效果降低,并发生免疫相关毒性^[8]。近年来研究表明,中医药能够通过多靶点、多途径来调控 TIME,调节免疫细胞活性,改善免疫抑制状态带来的不良影响。因此,深入探究中医药对 TIME 的免疫调控机制,对于拓展免疫治疗策略、提升肿瘤防治效果具有重要的价值。

2 中医与 TIME 的关联

中医学将肿瘤归属于“积聚”“岩”“癌病”等范畴。《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚^[9]”。《中藏经》云:“夫痈疽疮肿之所作也,皆五脏六腑蓄毒不流则生矣,非独因荣卫壅塞而发者也^[10]”,发展了《内经》中有关肿瘤病因的说法,认为肿瘤还会因脏腑的“蓄毒”所生。故其病因病机主要可归纳为正气虚损、癌毒炽盛两个方面,其中“正虚”伴随肿瘤发生、发展和预后的全阶段,“癌毒”被认为是导致肿瘤发生发展的根本原因。此外,《医宗必读·总论证治》曰:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之^[11]”,认为正气不足是邪气踞之的基础,邪气踞之是疾病发生的关键。这些古籍的记载均体现了正气虚损、癌毒炽盛引起的免疫系统失调可能是导致肿瘤发生发展的关键,“正气虚损”为 TIME 形成的内在基础,“癌毒炽盛”为 TIME 形成的重要条件,这与现代医学对 TIME 的认识相类似。值得注意的是,不同中医证型对应的 TIME 特征存在一定差异,如气虚证多表现为 CD8⁺T 细胞浸润不足和 Tregs 数量过多或过度激活^[12],阴虚证常伴随 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子过度分泌^[13]。

从现代免疫学视角分析,机体正气充足,癌毒始起,免疫系统能够有效识别和清除肿瘤细胞;而日久癌毒不去,损耗正气,肿瘤细胞则逐渐进化,会呈现出各种机制来躲避免疫系统的监视,并使抗肿瘤的免疫反应受到抑制,导致肿瘤的生长和进展,TIME 得以发生和存在。正气虚损类似于 TIME 中发生肿瘤免疫逃逸和形成低氧、缺氧微环境的原因,癌毒积聚类似于肿瘤炎症微环境的炎症因子。

此外,中医“整体观念”是中医理论的核心之一,强调人体是一个有机的整体,肿瘤的发生发展与全身脏腑经络气血阴阳的失调密切相关。《黄帝内经》载:“阳化气不足,阴成形太过,则气滞、痰凝、血瘀等郁阻不得散,最终积聚瘤生”,又言:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”。脾为后天之本,主运化水谷、布散津液,为气血生化之源,肝主疏泄,调畅气机,脾的运化功能赖于肝的疏泄,肾为后天之本,主藏精,主骨生髓,且现代医学研究表明,肝脏、脾脏和肾脏与机体的免疫功能紧密相连,肝脏是重要的区域性免疫器官,脾脏则是机体最大的免疫器官,同时也是细胞免疫和体液免疫的核心场所,肾主骨,骨髓作为重要的造血及免疫器官,三者相互依存和制约,共同调节机体的免疫稳态。

因此,中医药调控 TIME 防治肿瘤,应以“整体观念”为准则,秉持“正虚致瘤,扶正治癌”的学术观点,采用中医药调和阴阳、健脾益气、疏肝运脾、益肾壮骨等治法对人体整体进行辨证施治,针对不同证型特点精准调节 TIME 免疫抑制状态,使脏腑、阴阳恢复动态平衡的稳定状态。如对于气虚证患者,其以正气不足为主,TIME 表现为免疫细胞活性低下,中药干预当以扶正固本为主,选用健脾益气类药物以增强免疫功能^[12];热毒证患者突出表现为炎症反应亢进,TIME 中促炎因子水平显著升高,干预应以清热解毒为主,有效抑制过度炎症反应^[14]。这种基于证型特征的差异化干预策略能够通过调节机体免疫功能,改善 TIME 免疫抑制状态,从而达到扶正祛邪防治肿瘤的目的,可能成为肿瘤免疫治疗的重要方向之一。

3 中药调控 TIME 的机制研究

3.1 中药对 T 细胞的调节作用

T 细胞在功能上分为 Th 细胞、CTLs 以及 Tregs,其中 Th 细胞和 CTLs 是识别和清除肿瘤细胞的关键免疫效应细胞,Tregs 通常表现为免疫负调节作用,抑制机体免疫反应^[15]。研究发现,中医

药能够通过调节 TIME 中 Th 细胞和 CTLs 活性,抑制 Tregs 浸润等来改善免疫抑制状态,调节机体免疫水平,抑制肿瘤生长和转移^[16]。

3.1.1 Th 细胞及中药的调控作用 Th 细胞来源于未分化的 CD4⁺T 细胞,此类细胞能够通过分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子调节免疫应答,还能在细胞因子及抗原的共同作用下分化为 Th1、Th2、Th17 等不同亚群,分别发挥抗肿瘤或促肿瘤的作用^[17]。具体而言,Th1 细胞可促进抗原呈递细胞的聚集,激活 M1 型巨噬细胞的吞噬能力,抑制血管新生,从而发挥抗肿瘤效应;Th2 细胞则可促使 M2 型巨噬细胞极化,激活免疫抑制性 Tregs 和 MDSCs,同时抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性,共同构建免疫抑制微环境,推动肿瘤发展;而 Th17 细胞的效应功能具有环境依赖性,对肿瘤进展具有双重影响^[18]。相应地,TIME 中的其他免疫细胞也能调节 Th 细胞的免疫应答,进而影响肿瘤的进展。

中药单体、单药及复方均可通过调节 TIME 中的多种细胞因子来作用于 Th 细胞,改善肿瘤的免疫应答,抑制肿瘤生长。有研究报道,多糖是多种中药发挥免疫调节活性的重要物质基础^[19],附子多糖能够通过改善外周血白细胞,促进血清细胞因子分泌,改善免疫应答来抑制 H22 肝癌小鼠肿瘤的生长^[20]。此外,Hu 等^[21]发现附子多糖可以激活 TIME 中免疫细胞活性,促进炎症反应来减轻环磷酰胺化疗所引起的免疫抑制作用,其机制是附子多糖能够升高 Th1 免疫相关促炎细胞因子水平,降低 Th2 免疫相关抗炎细胞因子水平。姬松茸,又称巴西蘑菇,是一种原产于巴西的药食两用珍稀食用菌,具有重要的药用价值,在中国也有广泛种植。Jiang 等^[22]通过建立 C57 BL/6 淋巴瘤免疫小鼠,发现巴西蘑菇多糖能够通过提高小鼠脾细胞总数及外周血 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例,上调 Th1 细胞因子 IL-1 和 IFN- γ 的水平,增强 Th1 细胞的免疫应答,从而发挥抑制肿瘤生长的作用。千金子具有抗菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理作用^[23-24],周磊等^[25]通过研究发现千金子主要成分千金子二萜醇能够调节 NF- κ B 活性抑制基质金属蛋白酶表达,并通过调节 TGF- β 1/Smad 通路影响 TNF- α 和 IL-17 表达,进而抑制肾癌 Renca 细胞生长、迁移和侵袭;进一步研究发现,千金子二萜醇抑制肾癌小鼠肿瘤生长的机制与其调节 Th1/Th2 免疫平衡有关。党参、茯苓与白术的配伍应用,巧妙地融合了甘味与苦味、寒性与温

性的特性,实现了对肝脾两脏同调;张淑彩等^[26]发现这 3 种中药的联合使用能够精准调控 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 等关键细胞因子的表达水平,进而显著影响 Th22 细胞的活性,发挥抑制肿瘤生长以及延缓肿瘤进程的重要作用。PD-1/PD-L1 信号通路是近年来医学免疫学研究的关键途径,有研究报道,黄芪桃红汤与 TP 化疗方案联用可以有效治疗晚期宫颈癌,改善患者预后,其机制可能是黄芪桃红汤能够通过调节 PD-1/PD-L1 信号通路,调控肿瘤标志物水平以及 Th1 与 Th2 细胞因子的平衡,从而实现免疫功能的调节;其发挥抗肿瘤治疗的关键可能与复方中所含的氨基酸、黄芪多糖、皂苷类等有效成分密切相关,这些成分能够显著增强巨噬细胞的吞噬效能,提升脾脏的生理功能,并全面增强机体的免疫应答能力^[27]。

3.1.2 CTLs 及中药的调控作用 CTLs 是一种以活化的 CD8⁺T 细胞为主的 T 细胞亚群,CD8⁺T 细胞介导的适应性免疫是直接杀伤和清除肿瘤细胞的主导力量^[28]。CD8⁺T 细胞在胸腺中生成,并能够通过表面的 $\alpha\beta$ -T 细胞受体和 CD8⁺共受体,特异性识别并结合肿瘤细胞表面的抗原,释放可诱导肿瘤细胞死亡的细胞毒素,即含有颗粒酶、穿孔素和组织蛋白酶 C 的颗粒^[29]。此外,CTLs 可以通过产生 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子促进免疫识别,增强机体免疫反应,破坏肿瘤细胞,或在 CXCL9 和 CXCL10 等趋化因子的作用下将活化的 CD8⁺T 细胞迁移到肿瘤部位,直接杀伤肿瘤细胞^[30]。

中药活性成分及复方均可通过调节 CD8⁺T 细胞比例和多种细胞因子水平,保护 CTLs 的细胞毒性,发挥杀伤肿瘤细胞的作用。黄芪多糖具有抗癌活性和增强免疫反应的特性,研究报道黄芪多糖能够通过降低肺癌患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平,增强机体的抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤生长,减轻放疗化疗的不良反^[31]。李津津等^[32]通过建立 Lewis 肺癌小鼠模型研究发现,黄芪多糖能显著抑制小鼠肿瘤生长,增加小鼠脾脏和胸腺指数,通过升高 CD4⁺T/CD8⁺T 细胞比例和 IFN- γ 及 IL-2 的含量,降低脾组织中 PD-1 和肿瘤组织中 PD-L1 的蛋白表达,调节免疫功能,发挥抗肿瘤作用。龙葵多糖是从龙葵中分离的粗多糖,研究发现龙葵多糖对荷瘤 U14 宫颈癌小鼠具有强大的抗肿瘤活性,能够通过提高小鼠血清中 IFN- γ 水平,降低 IL-4 水平,恢复外周血 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例,激活小鼠的免疫反

应,发挥抗肿瘤作用^[33]。清肺解毒汤是针对肺癌“热毒气形”的病因病机而创立的中药复方^[34],研究发现,清肺解毒汤能够呈浓度依赖性抑制 Lewis 肺癌小鼠移植瘤的生长,通过升高小鼠脾脏 CD8⁺T 比例和外周血 IFN- γ 和 IL-2 水平,降低 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞比例和外周血 IL-6 水平,以及癌组织 PD-L1 的表达水平,调节免疫抑制,解除肿瘤细胞的免疫逃逸,发挥抗肿瘤作用^[35]。加味补中益气汤作为胃癌患者化疗后辅助治疗的中药复方,可明显延长患者的生存时间,Xu 等^[36]通过体内外实验研究发现,加味补中益气汤能够显著延长 MFC 胃癌移植瘤小鼠的生存时间,能够升高小鼠外周血 CD4⁺/CD8⁺比值,降低 CD8⁺PD-1⁺T 细胞和 PD-1⁺Tregs 比例,促进 CTLs 的增殖、活化和细胞毒性,通过 PI3K/Akt 通路抑制胃癌 PD-L1 的表达,调节机体免疫功能,抑制肿瘤免疫逃逸,同时降低了胃癌患者化疗诱导的 CD8⁺PD-1⁺T 细胞的上调。

3.1.3 Tregs 及中药的调控作用 Tregs 属于一类以表达 CD25、CD4、Foxp3 为细胞表型特征的增殖能力较低的 CD4⁺T 细胞亚群,是外周耐受导致效应 T 细胞功能受抑制的关键介质,主要通过预防自身免疫、控制过度炎症和维持免疫耐受来影响 TIME^[37]。Tregs 可以通过细胞毒性机制直接杀死自身反应性细胞,并分泌 IL-10、TGF- β 和 IL-35 等抑制性细胞因子,抑制炎症反应,降低免疫反应强度^[38]。此外,Tregs 能够削弱机体对肿瘤细胞的免疫监视功能,并抑制机体的抗肿瘤免疫反应,从而推动肿瘤的进展^[39]。因此,Tregs 有望成为肿瘤免疫治疗的关键靶点。

中药活性成分及复方均可以有效抑制 Tregs 活性及数量,增强机体免疫反应发挥抗肿瘤作用。油酸是多种中药中所富含的一类五环三萜类化合物,具有抗癌活性,研究发现油酸能够通过 miR-98-5p 途径靶向 IL-6 细胞因子,调节胃癌 Treg/Th17 细胞的平衡,发挥抗癌作用^[40]。灵芝是我国传统补益类中药,具有扶正固本等功效,能够强化机体免疫力和抑制肿瘤生长^[41]。灵芝多糖和灵芝三萜是灵芝的主要药效成分,其中灵芝三萜本身无调节 TIME 的作用,但有研究表明,灵芝多糖与三萜配伍使用能够协同增强多糖对 TIME 中 Tregs 功能的抑制作用,通过降低 IL-10、TGF- β 1 和 Foxp3 的表达水平和 Tregs 比例,抑制 Tregs 分泌细胞因子,升高 IL-2 水平,促进机体抗肿瘤免疫效应^[42]。Sun 等^[43]通过体

外实验研究发现, 灵芝孢子多糖能够抑制 B16F10 黑素瘤细胞生长, 通过减少 IL-10 和 TGF- β 的生成, 抑制 Tregs 活性, 发挥抗肿瘤作用。Li 等^[44]发现灵芝多糖能够抑制荷瘤肝癌小鼠肿瘤的生长, 通过抑制 TIME 中 Foxp3 的表达, 减少 Tregs 向癌组织中募集, 抵抗 Tregs 的免疫抑制, 调控 TIME 的免疫平衡转向 T 细胞, 进而抑制肿瘤进展。龙葵碱是一种弱碱性糖苷类化合物, 在肝癌、胰腺癌、乳腺癌和结肠癌等多种肿瘤中展现出广泛的抗肿瘤活性^[45]。高聚伟等^[46]通过构建 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠模型, 进一步验证了龙葵碱对肝癌的抑制效果; 研究结果表明, 龙葵碱能够显著降低小鼠 Tregs 含量, 并抑制 Tregs 中关键转录因子 Foxp3 的表达, 减少免疫抑制性细胞因子 IL-2、IL-10 和 TGF- β 1 的分泌, 从而调节肿瘤细胞的免疫反应, 降低肿瘤的免疫逃逸能力, 最终发挥抗肿瘤作用。健脾扶正方是治疗脾虚湿热证大肠癌术后化疗的中药复方, 可明显改善大肠癌术后化疗期患者的免疫功能和生活质量。有研究报道, 健脾扶正方能够降低大肠癌患者的中医证候积分, 改善患者脾虚湿热的症状, 缓解脾虚湿热症状以及化疗后的不良反应; 其抗肿瘤机制在于能够抑制 CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺FOXP3⁺Treg、CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞水平, 增强机体细胞免疫功能^[47]。西黄丸具有清热解毒、消肿散结的功效, 适用于肝癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤。Li 等^[48]通过 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠模型研究发现, 西黄丸能够通过调控 PI3K、AKT 和 AP-1 的表达, 诱导 Tregs 凋亡, 降低 Treg 细胞数量, 进而改善 TIME 的免疫抑制状态, 逆转肿瘤免疫逃逸, 从而发挥抗肿瘤作用。

3.2 NK 细胞及中药的调控作用

NK 细胞作为一种固有的细胞毒性淋巴细胞, 具有多种免疫功能, 能够在不受肿瘤抗原刺激的情况下识别并杀伤肿瘤细胞, 是机体防止肿瘤发生的第一道防线^[49]。NK 细胞一旦被激活, 可通过分泌杀伤介质穿孔素和颗粒酶, 以及通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性杀伤肿瘤细胞, 发挥抗肿瘤免疫作用^[50]。此外, NK 细胞还可分泌一系列细胞因子和趋化因子, 在 TIME 中通过增强免疫反应而发挥抗肿瘤作用。NK 细胞还具备抗原交叉呈递的能力, 可以捕获并处理肿瘤细胞释放的抗原, 然后通过主要组织相容性复合体 I 类分子将抗原呈递给 CTLs, 激活 CTLs 的增殖和分化, 进而增强 T 细胞介导的抗肿瘤效应。

中医药可以从多种方面调节 NK 细胞活性, 通过增加 NK 细胞浸润, 改善免疫抑制状态, 促进机体的固有免疫以增强免疫监视。丹参是一种具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈等功效的中药, 其提取物丹参素能够调节肿瘤患者外周血中免疫抑制因子 TGF- β 1 的表达, 从而改善因 TGF- β 1 过表达导致的 NK 细胞免疫抑制状态, 并恢复 NK 细胞的抗肿瘤功能^[51]。人参作为一种重要的补气强身中药材, 其活性成分人参多糖能够通过上调活化受体 NKp30、NKp44 和 NKp46 的表达, 促进 NK92-M1 细胞的活化, 同时, 通过上调穿孔素和颗粒酶的表达, 增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性^[52]。此外, 补益类中药黄芪能够通过上调 IL-17D 的表达, 增加 NK 细胞在肺部的聚集, 从而发挥抗肺癌作用^[53]。大黄素对肝癌、乳腺癌、肺癌和结肠癌等多种癌症类型均具有抗癌作用^[54]。研究发现, 大黄素能够通过增强机体的“正气”, 抑制肺癌细胞的增殖, 提高 NK 细胞的活性, 从而发挥抗肺癌作用^[55]。灵芝多糖在体外实验中对肿瘤细胞无直接抑制作用, 但其抗肿瘤作用与促进 NK 细胞活性, 调节免疫功能密切相关^[56]。灵芝三萜能够显著增强机体的抗肿瘤免疫活性, 促进肺癌小鼠体内 IL-2 的生成, 并提升 NK 细胞的免疫活性^[57]。汉黄芩素是从传统中药黄芩中提取的一种黄酮类化合物, 研究发现其能够抑制胃癌小鼠模型皮下瘤的生长, 并增加肿瘤组织中树突状细胞、T 细胞和 NK 细胞的浸润^[58]。黄芩汤是《伤寒论》中的常用方剂, 其中黄芪旨在扶正祛邪、托脓解毒, 现代药理学证实黄芪具有增强机体免疫功能及抗肿瘤等作用。朱琳等^[59]使用黄芩汤对结肠癌小鼠进行干预后发现, 该方能够有效抑制促炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达, 同时增加 CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺T 细胞以及 NK 细胞的数量, 进而抑制结肠癌小鼠的炎症反应, 调节免疫平衡, 并抑制结肠癌细胞的生长。现代药理学表明四君子汤具有抗氧化和抗肿瘤等药理作用, 朱月伊等^[60]发现四君子汤可通过降低 PD-1/PD-L1 的表达, 增强 NK 细胞的活性, 从而抑制结肠癌细胞的生长。

3.3 MDSCs 及中药的调控作用

MDSCs 作为髓样调节性细胞的一个特殊亚群, 能够生成活性氧和一氧化氮等物质, 进而抑制 T 细胞的功能, 这种机制使得肿瘤细胞能够躲避机体免疫系统的攻击, 从而影响肿瘤细胞的生长以及对肿瘤治疗的反应, 并在 TIME 中发挥免疫抑制作

用^[61-62]。此外, MDSCs 能够分泌 VEGF, 促进肿瘤血管生成, 为肿瘤细胞提供必要的营养支持, 进而推动其生长和转移^[63]。同时, MDSCs 通过分泌基质金属蛋白酶, 不仅增强了肿瘤细胞的侵袭性, 还诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, 进一步促进了免疫抑制微环境的形成^[64]。

中药单体化合物、单药和复方能够抑制 MDSCs 表达, 降低其免疫抑制, 从而起到抑制肿瘤免疫抑制微环境形成, 抑制肿瘤免疫逃逸的作用。黄芪多糖具有提升机体的免疫功能的作用, 研究发现, 黄芪多糖能够调控多种免疫反应, 与 TP 方案联合使用可显著降低免疫抑制细胞 Tregs 和 MDSCs 的比例, 改善术前宫颈癌患者的近期疗效^[65]。其他多种扶正类中药的单体化合物也具有显著的抗肿瘤作用, 如白术所含的活性成分白术内酯 I、II、III 和白术多糖能够通过降低 S100A8 的表达, 抑制 STAT3/AKT 信号传导, 调节 MDSCs 的诱导分化, 降低体内 MDSCs 中 NO 和 ROS 的含量, 进而抑制肿瘤细胞的增殖, 发挥抗肿瘤和免疫调节作用^[66]。Wang 等^[67]发现灵芝多糖能够显著抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的生长, 通过减少肺癌小鼠脾脏和肿瘤组织中 MDSCs 的积累, 升高脾脏中 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞比例以及 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 IL-12 的水平, 抑制肺癌进展。中药槐耳为寄生于槐树上的木耳, 具有抗肿瘤、增强免疫功能、抗病毒等功能。研究发现, 在 MFC 胃癌小鼠模型中, 槐耳联合化疗能够通过降低 MDSCs 和 CD8⁺PD-1⁺T 细胞比例, 增加 NK 细胞浸润, 重塑 TIME 来增强化疗药的抗肿瘤和抑制肝转移作用^[68]。健脾养正消癥汤基于晚期胃癌患者“脾虚正衰、癌毒弥留”病机创制的中药复方, Chen 等^[69]从健脾养正消癥汤共鉴定出 177 个化合物, 并发现其可以通过下调 IL-6/JAK2/STAT3 通路抑制胃癌 PD-L1 的表达, 降低来源于胃癌的外泌体 PD-L1 含量, 进而抑制 MDSCs 增殖, 重塑免疫抑制性微环境。双参散结方是一种治疗脑胶质瘤的临床经验方, 实验研究表明, 该方能够通过调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 降低 TIME 中 MDSCs 的浸润程度, 从而改善肿瘤免疫抑制微环境^[70]。温里复方阳和汤是一种具有温阳补血功效的中药复方, 研究发现, 阳和汤可通过下调肿瘤组织中 MDSCs 的比例, 并抑制 MDSCs 中诱导型 iNOS 和 ARG-1 的表达, 从而抑制乳腺癌小鼠肿瘤的生长^[71]。此外, 双参颗粒能够有效减少肺转移前微环

境中 MDSCs 含量, 并减少肿瘤细胞分泌的特定肺转移前微环境相关的肿瘤源性细胞因子, 从而逆转肺转移前微环境, 抑制肿瘤细胞的肺转移^[72]。

3.4 TAMs 及中药的调控作用

TAMs 是 TIME 中巨噬细胞的主要类型, 具有两种主要的激活状态, 即抗肿瘤的 M1 型和促肿瘤的 M2 型。M1 型巨噬细胞在 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- γ 等细胞因子的刺激下被激活, 能够表达多种抗肿瘤相关的细胞因子, 包括 IL-1、IL-6、CD68、CD80、诱导型 iNOS 和 MHC-II。相比之下, M2 型巨噬细胞在 IL-4 和 IL-13 等细胞因子的作用下被激活, 主要分泌免疫抑制性细胞因子, 如 VEGF、Arg-1、IL-10、TGF- β 和 IDO, 这些因子能够促进肿瘤血管生成和免疫抑制^[73]。此外, TAMs 还可以通过抑制 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤功能, 进而促进肿瘤细胞的增殖和转移。

中药单体及复方对 TIME 中 TAMs 的特异性选择具有重要调控作用, 可以促使肿瘤相关巨噬细胞 M2 型向 M1 型极化, 重新作用于肿瘤细胞并提高杀伤能力, 发挥抑制肿瘤生长和进展的作用。人参皂苷 Rh₂ 是人参的重要活性成分, 研究发现, 人参皂苷 Rh₂ 能够通过调节 TAMs 的极化, 促进其向抗肿瘤的 M1 型极化, 进而抑制脑胶质瘤细胞增殖, 促进其凋亡^[74]。中药石斛提取物铁皮石斛多糖能够使 TAMs 从 M2 型极化为 M1 型, 下调 STAT6/PPARs 信号通路以及 I 型精氨酸酶和谷氨酰胺转氨酶 II 蛋白的表达, 抑制 JAGGED1/NOTCH1 信号通路, 促进胃癌细胞凋亡并抑制其迁移^[75]。张云超等^[76]研究发现, 红花提取物中的红花多糖能够激活 TAMs 内的 Notch1 信号通路, 促使这些巨噬细胞向抗肿瘤的 M1 型极化, 从而有效抑制黑色素瘤细胞的侵袭和转移。此外, Wang 等^[77]发现红花多糖可以诱导小鼠腹膜巨噬细胞表达与 M1 型巨噬细胞极化相关的分子, 进一步证实了其在免疫调节中的积极作用。薯蓣皂苷是一种天然类黄酮活性成分, 有研究表明^[78]薯蓣皂苷能够通过 TRAF2/NF- κ B 信号通路抑制 M2 型巨噬细胞的极化, 从而抑制胃癌的侵袭和生长。Wang 等^[79]研究发现, 补卫气、固肌表的玉屏风散能够提高 Lewis 肺癌小鼠 CD4⁺T 细胞和 M1 型巨噬细胞的百分率, 并增强 CD4⁺T 细胞的细胞毒性, 从而促进其对肿瘤细胞的杀伤能力。加味健脾养正汤是治疗晚期胃癌的中药复方, 能提高胃癌患者的生活质量, 延长生存期, Yuan 等^[80]证实该方在

体外和体内均能调节 TAMs 极化, 诱导 M2 向 M1 巨噬细胞表型转变。亦有研究表明, 加味健脾养正汤能够通过抑制 PI3K 和 NF- κ B 信号通路, 降低 TIME 中 M2 巨噬细胞含量, 诱导 TAMs 重编程, 抑制胃癌细胞上皮间质转化, 同时能够抑制肿瘤细胞向巨噬细胞传递外泌体 PKM2, 减轻 TIME 中外泌体 PKM2 诱导的 M2 型巨噬细胞分化^[81]。采用双参颗粒对 KrasG12D 自发性肺癌模型小鼠以及 Lewis 肺癌荷瘤小鼠进行干预后发现, 双参颗粒能够显著减小肺癌模型小鼠的皮下肿瘤体积, 并降低小鼠体内 F4/80⁺CD⁺206 阳性 TAMs 的比例, 进一步的基因水平检测结果表明, 双参颗粒具有抑制肺癌免疫微环境的活性^[82]。

3.5 CAFs 及中药的调控作用

CAFs 是 TIME 中的一种特殊类型的成纤维细胞, 具有高度的异质性和可塑性, 能够响应复杂的 TIME 信号而极化成不同表型调节免疫反应, 进而发挥不同的功能。在肿瘤发生发展过程中, CAFs 可通过分泌 PDGF 和 SDF-1 等小分子促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[83], 并产生过量的基质成分, 如胶原蛋白, 形成基质屏障, 阻止抗肿瘤药物和免疫细胞进入肿瘤组织, 从而引发肿瘤药物的耐药性^[84]。此外, CAFs 通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等免疫抑制因子抑制 T 细胞的增殖和活化, 削弱机体的抗肿瘤免疫反应。相反, 某些 CAFs 亚型, 如 iCAFs 可以分泌 CXCL12 等趋化因子, 吸引 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞到肿瘤部位, 从而增强免疫监视; 如 myCAFs 可以通过重塑细胞外基质, 在一定程度上限制肿瘤细胞的侵袭和转移。

中药活性成分、复方和单药可以通过调控异性 CAFs 的合成, 抵抗 CAFs 的促肿瘤途径, 双向调节 TIME 来抑制肿瘤细胞的增殖和转移。黄芪甲苷 IV 能够通过下调 CAFs 中同源异型盒基因 6 和锌指 BTB 结构域蛋白抑制胃癌细胞的生长、迁移和侵袭^[85]。在抵抗 CAFs 的促肿瘤耐药途径方面, 中药及有效成分可以通过影响 CAFs 的代谢和旁分泌功能调控 CAFs, 发挥抗肿瘤耐药的作用。天然产物紫草素能够抑制 MCT4 的表达和细胞膜易位, 以抑制 CAFs 中的有氧糖酵解, 减少肿瘤细胞的能量供给, 并减弱 CAFs 诱导的胰腺癌吉西他滨耐药性^[86]。白藜芦醇纳米颗粒能够通过减少 CAFs 介导的 CXCL-12/IL-6 信号通路, 增强奈达铂和吉西他滨的化疗效果^[87]。大黄酸^[88]、青蒿素^[89]、黄芩素^[90]能够

抑制 TGF- β /Smad 和 TGF- β /MAPK 信号通路激活, 减少 CAFs 的活化, 从而提高化疗药物的效果。人参皂苷 Rg₃ 能够通过抑制乳腺癌细胞分泌 TGF- β 和调节 TGF- β /Smad 信号传导, 将活化的 CAFs 逆转至静息期并减弱致密基质屏障, 进而提高多西他赛的抗肿瘤效果^[91]。中药漏芦是一种清热解毒的中药, 研究发现, 漏芦能够抑制胃癌 CAFs 中 TGF- β 1 和 IL-6 mRNA 的表达, 以及培养上清中 TGF- β 1 和 IL-6 的含量; 采用漏芦处理的胃癌 CAFs 条件培养基干预胃癌细胞后, 能够逆转对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的促进作用, 表明漏芦能够通过抑制 CAFs 分泌细胞因子 TGF- β 1 和 IL-6 发挥抗胃癌作用^[92]。中药复方健脾消癌方能够通过影响 α -SMA 的表达水平, 抑制 CAFs 的活化, 达到益气健脾、扶正抗癌的效果, 抑制肿瘤细胞的生长和转移^[93]。消痰散结方是一种用于调理肺结节、甲状腺结节、乳腺结节等各种肿瘤结节的中药复方, 研究发现, 消痰散结方可降低胃癌皮下瘤模型中 FAP 蛋白和 mRNA 的表达, 抑制 CAFs 的活化状态, 是其抗肿瘤机制之一^[94]。

3.6 TIME 其他相关细胞及中药的调控作用

肿瘤血管生成是肿瘤发生转移的关键步骤, 其中 EC 在肿瘤微环境中受到 VEGF 等细胞因子的调控, 通过活化、迁移和分化形成新生血管, 为肿瘤提供营养并介导转移。TANs 亦是肿瘤微环境中的重要组分, 通过分泌趋化因子直接促进肿瘤细胞迁移和转移, 其功能具有表型依赖性, β -干扰素可诱导抗肿瘤的 N1 表型, 而 TGF- β 则驱动促肿瘤的 N2 表型形成^[95]。

中药活性成分及复方可通过调控 TANs 的趋化迁移、极化表型及 EC 的增殖分化, 抑制促炎因子分泌并阻断 VEGF 等血管生成信号轴, 从而协同抑制肿瘤血管生成并重塑免疫抑制微环境。近年研究发现, 分化后的肿瘤 EC 不仅为肿瘤提供营养支持, 还可通过分泌免疫抑制因子抑制 CD8⁺T 细胞增殖, 形成免疫豁免微环境^[96]。这为靶向血管系统的多维度抗肿瘤治疗策略提供了理论依据。中药多糖可通过多途径调控 TANs, 如阻断 TANs 向肿瘤迁移、清除 TANs 群体、抑制 N2-TANs 极化等。Xu 等^[97]从香菇中提取的香菇多糖通过下调 CXCR2 表达抑制 TANs 向肿瘤归巢。Kalafati 等^[98]研究发现 ip β -葡聚糖通过 ROS 依赖机制诱导 N1-TANs 极化, 增强抗肿瘤免疫。Huang 等^[99]和 Tsao 等^[100]发现黄芪多糖

可同步下调 IL-6、VEGF 等促炎因子，调节 TANs 数量，提升 PD-1 抑制剂疗效。酵母胞壁多糖和鱼腥草水提液为主要成分的草本多糖合剂在结肠癌模型中展现出协同效应，能够降低 ARG1、MMP9 等促转移标志物表达^[101]。在血管靶向治疗方面，羊栖菜多糖表现出浓度相关性双重作用，1 000 mg/L 高质量浓度羊栖菜多糖直接抑制 EC 增殖，300 mg/L 低质量浓度通过调控 VEGF-A/VEGFR-2 信号轴阻断胃癌血管生成^[102]。羟基红花黄色素 A 能够通过抑制 MMP-3 维持基底膜完整性，降低微血管密度^[103]。在联合治疗方面，姜黄素与阿霉素联用可显著降低血管生成标志物 CD31 表达^[104]。化浊解毒方联合化疗可使胃癌组织 VEGF 表达降低，并证实了中西医结合的多靶点优势^[105]。此外，低剂量 20 mg/kg 吉西他滨与人参皂苷 Rg₃ 联用具有显著协同效应，使 Lewis 肺癌血管密度降低至单药组的 1/3^[106]。这些研究共同揭示了通过多靶点干预调控肿瘤血管生成和免疫微环境的创新治疗潜力。

TIME 是肿瘤防治研究中一个极具研究价值的领域，TIME 的细胞互作网络研究为免疫治疗提供了新视角，但其复杂的级联调控特性导致单一靶向药物易出现免疫逃逸和耐药瓶颈。以 Tregs 抑制效应 T 细胞功能、M2-TAMs 通过 IL-10 募集 MDSCs 为代表的免疫抑制轴，揭示了肿瘤细胞通过多维度相互作用构建免疫屏障的机制。值得注意的是，肿瘤代谢微环境中的乳酸堆积、缺氧应激及氨基酸代谢紊乱在此过程中亦发挥关键作用，乳酸通过激活

GPR81 受体促进 Tregs 扩增，缺氧诱导的 HIF-1 α 信号驱动 M2-TAMs 极化，而色氨酸代谢酶 IDO 介导的犬尿氨酸通路则加速效应 T 细胞耗竭^[107-109]。在此背景下，中医药多靶点、多途径的调控特点，能够系统性重塑 TIME 免疫平衡（图 2）。在细胞层面，可同时增强 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的细胞毒性，抑制 Tregs 和 MDSCs 的免疫抑制活性，并通过调节糖酵解关键酶 LDHA 表达降低乳酸生成；在分子层面，能够协同调控 IFN- γ 与 TGF- β 等细胞因子网络，靶向干预 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等免疫检查点共抑制通路，同时抑制 HIF-1 α 介导的缺氧应答信号；在通路层面，可通过 NF- κ B、STAT3、HIF-1 α 等关键信号节点的交叉调控打破免疫抑制微环境，并借助调控谷氨酰胺代谢重编程改善 CD8⁺T 细胞功能。这种网络化的调控效应能有效打破 TIME 免疫抑制状态，重塑免疫细胞间的良性互动，增强抗肿瘤免疫反应（表 1）。

值得注意的是，基于“君臣佐使”的中药复方中多种活性成分能够通过多靶点互作网络形成免疫代谢重编程效应，这种多组分协同作用可实现对效应免疫细胞耗竭、M2 型 TAMs 极化及免疫抑制细胞募集的联合干预，同时重塑肿瘤代谢微环境的酸碱平衡与氧化还原稳态，这也正是中医药调控 TIME 的独特优势。中药复方形成“成分-靶点-通路-网络”的级联作用模式，借助网络药理学和空间代谢组学技术证实，其创新性体现在突破传统单靶点治疗范式，通过建立免疫抑制因子/促炎细胞因子的

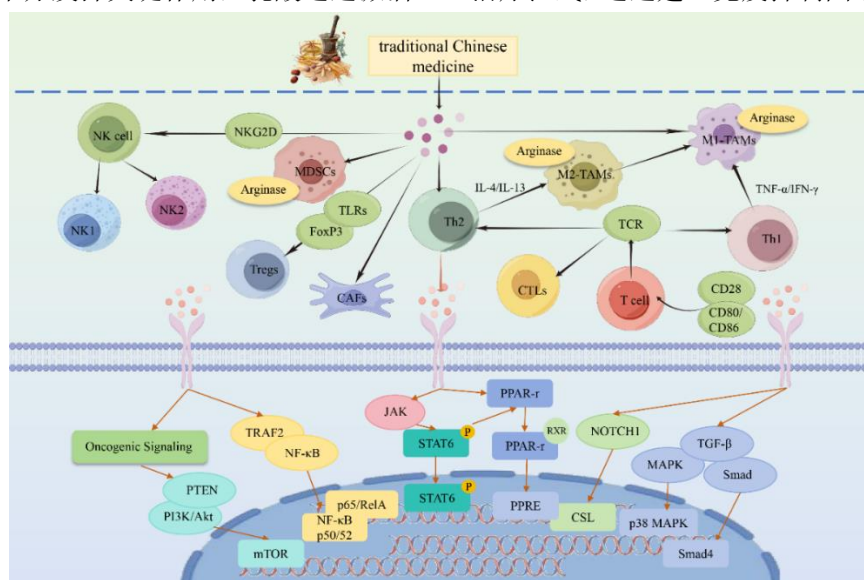


图 2 中药靶向 TIME 防治肿瘤的作用机制图

Fig. 2 Mechanism diagram of traditional Chinese medicine targeting TIME for tumor prevention and treatment

表1 中药有效成分对 TIME 中免疫相关细胞的调控作用

Table 1 Regulation of active components of traditional Chinese medicine on immune-related cells in TIME

细胞	中药有效成分	成分来源	肿瘤模型	作用机制	作用
Th 细胞	附子多糖	附子	H22 荷瘤肝癌小鼠	IL-2、TNF- α 和 IFN- γ ↑, 白细胞↑、胸腺指数和脾脏指数↑	抑制肿瘤生长, 延长小鼠生存时间
	附子多糖	附子	H22 荷瘤肝癌小鼠	IL-1 β 和 IL-6↑, IL-10 和 TNF- α ↓	增强环磷酰胺的抗肿瘤作用
	巴西蘑菇	姬松茸	E.G7-OVA 皮下接种	脾细胞总数↑, CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比例↑, Th1 型 IgG2b、IL-1 和	抑制肿瘤生长, 增强 Th1 免疫应答
	多糖		C57BL/6 小鼠	IFN- γ ↑	
	千金子二萜醇	千金子	TGF- β /Smad4 信号通路	抑制 TGF- β /Smad4 信号通路, IFN- γ 蛋白及 mRNA 表达↑, IL-4 蛋白及 mRNA 表达↑, 调节 Th1/Th2 免疫平衡	抑制肾癌小鼠的肿瘤生长
CTLs	黄芪多糖	黄芪	环磷酰胺免疫抑制小鼠	CTL 数量↑, TNF- α 和 IL-6↓, IL-2 和 INF- γ ↑, IL-4↓	改善环磷酰胺所致白细胞减少症
	黄芪多糖	黄芪	Lewis 肺癌小鼠	脾指数和胸腺指数↑, CD4 ⁺ T 及 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比率↑, IFN- γ 和 IL-2↑, PD-1 和 PD-L1↓	抑制肺癌小鼠肿瘤生长, 提高免疫功能
	龙葵多糖	龙葵	荷瘤 U14 宫颈癌小鼠	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值↑, IFN- γ ↑, IL-4↓, 阻滞 G2/M 期	抑制腹水肿瘤细胞数量, 延长生存时间
Tregs	油酸	山药	胃癌患者组织和外周血	抑制 Treg/Th17 细胞分化, IL-10、Foxp3、ROR γ t、IL-17A 和 IL-6↓, CD4 ⁺ T 细胞中的 miR-98-5p 表达↑	调节免疫功能, 杀伤肿瘤细胞
	灵芝多糖和灵芝三萜配伍	灵芝	H22 荷瘤肝癌小鼠	Tregs 比例↓, CCL22、CCR4、FOXP3、IL-10 和 TGF- β 1mRNA 水平↓, IL-2↑	抑制肿瘤生长, 促进抗肿瘤免疫
	灵芝多糖	灵芝	B16F10 黑色素瘤小鼠	IL-10 和 TGF- β ↓, B7-1 和 B7-2 蛋白及 mRNA 表达↑	诱导免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用
	灵芝多糖	灵芝	荷瘤肝癌小鼠	IL-2↑, Notch1 和 FoxP3↓	抑制小鼠肿瘤生长
	龙葵碱	龙葵	肝癌 H22 细胞移植瘤小鼠	IL-2、IL-10 和 TGF- β 1↓, CD4 ⁺ ↑, CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg 比例↓, Foxp3 ⁺ ↓	改善免疫逃逸, 发挥抗肿瘤作用
NK 细胞	丹参素	丹参	人源乳腺癌 ZR-75-1 细胞	抑制 PI3K-ERK1/2-PLC γ 2 信号通路, TGF- β 1 和 CD107a↓	细胞的免疫抑制作用, 恢复机体免疫, 抑制肿瘤的发生发展
	人参多糖	人参	人慢性髓系白血病 K562 细胞	NKp30、NKp44 和 NKp46↑, 穿孔素和颗粒酶↑, IL-2、IL-8、CSF-2、CSF-3、MCP-1、MIG、IFN- γ 和 TNF- α ↑	增强 NK 细胞的杀伤活性
	大黄素	大黄	肺癌 A549 细胞	MICA/B↑, HLA-ABC↓, NK 细胞活性↑	杀伤和抑制肺癌细胞增殖
	灵芝多糖	灵芝	腹腔注射免疫抑制抗肿瘤药物环磷酰胺	T 细胞和 B 细胞增殖↑, NK 细胞活性↑	增强免疫抑制小鼠免疫效应细胞的活性
	灵芝三萜	灵芝	Lewis 肺癌 C57BL/6 小鼠	IL-2 和 IFN- γ ↑, NF- κ B↑	增强免疫功能, 抑制肿瘤生长和肺转移
	汉黄芩素	黄芩	胃癌 B7H1 细胞异种移植瘤小鼠	VEGF↓, CRT 和 HMGB1↑, STAT3↓	增强免疫作用, 抑制肿瘤生长
MDSCs	黄芪多糖	黄芪	宫颈癌患者外周血	Tregs 和 MDSCs 的比例↓	改善生活质量, 降低骨髓抑制并减轻不良反应
	白术内酯I、II、III和白术多糖	白术	人结肠直肠癌 HCT116 和 S100A8↓, 抑制 STAT3/AKT 信号传导, MDSCs 中 NO 和 ROS 的含量↓	抑制异种移植结肠直肠癌小鼠肿瘤生长	
	灵芝多糖	灵芝	Lewis 肺癌小鼠	CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞比例以及 IFN- γ 和 IL-12↑, CARD9、p-Syk、IDO 和 p-p65↑	抑制肿瘤生长和进展

表 1 (续)

细胞	中药有效成分	成分来源	肿瘤模型	作用机制	作用
TAMs	人 参 皂 苷	人 参	人胶质瘤 U87、U251 细胞	促进 M2 型向 M1 型极化, HDAC1 和 Bcl-2↓, Bax 和抑制人胶质瘤细胞增殖并促进其凋亡 cleavedcaspase-3↑	
	铁 皮 石 斛 多 糖	铁皮石斛	胃癌 HGC27 和 AGS 细胞	促进 M2 型极化为 M1 型, Arg1、TGM2、Fizz1、Alox15 抑制肿瘤细胞增殖和迁移, 促进其凋亡和 PPAR γ mRNA 表达↓, IL-6、CXCL9、CXCL10、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达↑, STAT6/PPAR- γ ↓, 抑制 JAGGED1/NOTCH1 信号通路, ARG1 和 TGM2↓	
	红花多糖	红花	黑色素瘤 B16-F10 细胞	Notch1↑, 促进 M1 型极化, TNF- α 、CD86、iNOS、IL-12 mRNA 水平↑, IL-1 β ↑	抑制黑色素瘤细胞的侵袭与迁移
	红花多糖	红花	AOM/DSS 诱导结肠癌小鼠	促进 M1 型极化, NF- κ B↑, TNF- α 和 NO↑	抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡
	薯蓣皂苷	薯蓣	M2 型巨噬细胞与胃癌细胞共培养	抑制 TRAF2/NF- κ B 信号通路, Ki-67 和 N-cadherin↓, 抑制 M2 型极化	抑制胃癌细胞的生长和侵袭
	黄芪甲苷 IV	黄芪	胃癌细胞	HOXA6 和 ZBTB12↓	刺激 CAFs 抑制胃癌细胞生长、迁移和侵袭
CAFs	紫草素	紫草	人胰腺癌 PANC-1 细胞	MCT4 表达↓, 细胞膜转位↓, CAFs 有氧糖酵解↓	抑制肿瘤生长, 逆转 CAFs 诱导的耐药
	白藜芦醇	虎杖、毛叶藜芦	异种移植小鼠	CXCL-12 和 IL-6↓, CD133、CXCR4、ANG-1 和 VEGF-A↓	抑制肿瘤生长, 增强奈达铂和吉西他滨的化疗效果
	大黄酸	大黄	构建类似于体内 TME 的 CAFs	活化和增殖↓, 4T1 ^{Fluc} 胶原蛋白积累↓	恢复肿瘤细胞对化疗药的敏感性
	青蒿素	青蒿	L-929-CAFs 和 CAFs 细胞	L-929-CAFs 和 CAFs 活化↓, TGF- β ↓	抑制 CAFs 诱导的原位乳腺癌模型的生长和转移
	黄芩纳米粒	黄芩	乳腺癌小鼠	TGF- β ↓, CAFs 活化↓	联合阿霉素纳米粒提高抗肿瘤效果
	人 参 皂 苷 Rg ₃	人 参	4T1 细胞荷瘤 Balb/c 小鼠	乳 TGF- β ↓, 抑制 TGF- β /Smad 信号转导, CAFs 活化↓	提高多西他赛的抗肿瘤作用
其他细胞	香菇多糖	香菇	EO771 乳腺和 LAP0297 细胞	CD8 ⁺ T 细胞活化↑, CD45 ⁺ CD11b ⁺ Ly6G ⁺ 中性粒细胞↑, 改善 DLL1 对 EO771 乳腺肿瘤生长的抗肿瘤作用, 协同增强 DLL1 对 LAP0297 肺肿瘤生长的抑制	
	黄芪多糖	黄芪	癌症转移患者	IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-13、IL-17、MCP-1、GM-CSF、患者疼痛、恶心、呕吐和疲劳减轻, 食欲和睡眠改善, 总体生活质量改善	
	羊栖菜多糖	羊栖菜	人胃癌细胞 MGC-803	EC 增殖↓, 抑制 VEGF-A/VEGFR-2 信号轴	抑制胃癌细胞增殖, 阻断胃癌血管生成
	羟基红花黄色素 A	红花	H22 小鼠肝癌移植瘤模型	MVD↓, MMP-3↓	抑制肝癌移植瘤血管生成
	姜黄素	姜黄	肺癌 A549 细胞	血管生成标志物 CD31 表达↓	与联合阿霉素联用抑制血管生成, 提高抗肿瘤活性
	人参皂苷 Rg ₃	人参	小鼠 Lewis 肺癌模型	肿瘤坏死率↑, 肿瘤血管生成↓	与吉西他滨联用具有协同抑制肿瘤血管生成的作用

动态平衡,系统重塑肿瘤免疫“冷-热”微环境转化。特别是复方成分间表现出的剂量依赖性协同效应,经系统毒理学验证可在增强抗肿瘤免疫应答的同时显著降低免疫相关不良事件发生率,为开发具有免疫稳态调节功能的创新中药制剂提供了全新研究范式。

综上,这种基于系统生物学的调控策略,不仅突破了单靶点治疗的局限性,更通过重塑 TIME 中免疫细胞间的动态平衡,重建抗肿瘤免疫监视功能。当前研究为开发“免疫稳态重构”为导向的中医药抗肿瘤新范式提供了理论依据,其“网络药理学”特性与肿瘤免疫微环境的复杂性高度契合,展现出在联合治疗、耐药逆转等领域的独特应用前景。

4 结语与展望

随着中医药在调控 TIME 研究的不断深入,肿瘤防治的关注点已拓展到寻找和开发靶向 TIME 的治疗策略。免疫治疗在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力,调节免疫细胞和肿瘤相关成纤维细胞的生物学功能已被证实是发挥抗肿瘤作用的重要手段,并且在临床应用中日益广泛。在中医药的整体观和辨证论治理论指导下,中药配伍和复方具有独特的优势,这些优势与靶向 TIME 的治疗思路高度一致。与传统肿瘤疾病的治疗手段相比,中医药具有多通路、多靶点的作用优势,能够增强机体免疫系统对肿瘤细胞识别和清除,改善 TIME 的免疫抑制状态,增强机体免疫功能,提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性,减轻不良反应,降低耐药性和复发风险,在肿瘤治疗中发挥积极作用。本文梳理了 TIME 中 T 细胞、NK 细胞和 MDSCs 等免疫细胞和 CAFs 防治肿瘤的内在机制,总结了其在肿瘤发生发展中的作用,以及中医药通过调节这些细胞的活性,改善 TIME 免疫抑制状态的作用机制,探讨了中医药在肿瘤疾病的免疫治疗中的潜在价值,为抗肿瘤药物的开发和研究提供参考。

尽管中医药在调控 TIME 方面显示出巨大潜力,但目前的研究仍存在一些不足之处:机制研究的深度与系统性不足,现有研究多集中于中药对单一免疫细胞亚群或信号通路的调控,对中药如何协同调节 TIME 中不同免疫细胞间交互作用缺乏系统解析。免疫细胞亚群分型与动态演进的关注不足,TIME 具有高度异质性和动态性,但现有研究多基于群体细胞水平分析,未能结合单细胞测序技术揭

示中药对特定免疫亚群的精准调控机制。临床转化证据薄弱,部分机制研究仅停留在动物模型阶段,缺乏高质量临床试验支持,导致临床应用上存在一定的局限性。药物递送与靶向性技术欠缺,尽管黄芪多糖、灵芝三萜等成分可通过调节细胞因子改善 TIME,但其在肿瘤组织中的低渗透性和非特异性分布限制了疗效;未来需结合纳米载体外泌体靶向递送系统,或工程化修饰叶酸受体介导的主动靶向等方法提升中药成分在 TIME 中的富集度。联合治疗策略的优化不足,中医药与免疫检查点抑制剂等西医治疗方法的协同机制研究较少。针对以上问题,未来研究可聚焦以下方向:利用空间转录组、单细胞测序等技术,多层次解析中药复方对 TIME 中免疫细胞-基质细胞-肿瘤细胞三元交互网络的调控机制。精准临床研究设计,开展基于生物标志物的分层临床试验,如 CD8⁺T 细胞浸润程度,评估特定中药在特定肿瘤亚型中的疗效差异,验证中医药在肿瘤免疫治疗中的疗效和安全性。探索中药递送材料和技术,构建仿生纳米颗粒负载中药活性成分,靶向递送至 TAMs 或 CAFs 富集区域,增强局部免疫调节效应,在此过程中,注意加强中医药的标准化和质量控制,确保中药制剂的稳定性和一致性。探索中医药与西医治疗表观遗传药物或代谢调节剂联用的最佳治疗方案,如与 DNMT 抑制剂和 IDO 抑制剂联用通过表观-免疫-代谢三重调控重塑 TIME。同时,进行多学科交叉合作,通过跨学科研究,促进中医药调控 TIME 的现代化研究进展,以及基础科研成果向临床实践的有效转化,开发基于中医药的新型免疫治疗策略,推动肿瘤防治的创新和发展。

综上,中医药在调控 TIME 方面具有广阔的应用前景,未来需以“机制精准化、临床标准化、技术智能化”为核心,通过多组学整合分析、智能药物设计和真实世界大数据验证,推动中医药从经验医学向精准免疫治疗范式转变,为肿瘤患者提供更高效、更个性化的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Xue C, Chu Q F, Zheng Q X, *et al.* Current understanding

- of the intratumoral microbiome in various tumors [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(1): 100884.
- [3] Quail D F, Joyce J A. The microenvironmental landscape of brain tumors [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341.
- [4] Siemann D W, Chaplin D J, Horsman M R. Realizing the potential of vascular targeted therapy: The rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(8): 519-534.
- [5] 禹宝庆, 张雅琳, 时义林, 等. 基于肿瘤免疫微环境探讨中药治疗胃癌的研究进展 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2024, 50(10): 73-81.
- [6] Anderson N M, Simon M C. The tumor microenvironment [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921-R925.
- [7] Wang H, Tian T, Zhang J H. Tumor-associated macrophages (TAMs) in colorectal cancer (CRC): From mechanism to therapy and prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8470.
- [8] Galassi C, Chan T A, Vitale I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1825-1863.
- [9] 唐·王冰注. 重广补注黄帝内经素问 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2015: 256.
- [10] 后汉·华佗撰. 农汉才点校. 中藏经 [M]. 北京: 学苑出版社, 2007: 382.
- [11] 明·李中梓著. 杜寿龙. 医宗必读 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006: 274.
- [12] 张星星, 张粲粲, 韩博, 等. 健脾养正方联合新辅助化疗对脾胃气虚证胃癌患者 Treg 代谢及生活质量影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(12): 5-10.
- [13] 杜珊, 曾孟晖, 谭年花, 等. 乙肝相关性慢加急性肝衰竭 5 种中医证型患者外周血 Treg/Th17 细胞表达差异 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 70-76.
- [14] 张钦畅, 程海波, 沈卫星, 等. 基于单细胞转录组测序探讨仙连解毒方对结直肠癌湿热瘀毒证模型小鼠肠道免疫细胞的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(12): 1263-1272.
- [15] van Dorp J, van der Heijden M S. The bladder cancer immune micro-environment in the context of response to immune checkpoint inhibition [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1235884.
- [16] 刘平, 徐静, 方媛, 等. 扶正祛毒汤对大肠癌患者免疫功能影响的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2019, 9(4): 540-543.
- [17] Lee Y H, Tsai K W, Lu K C, et al. Cancer as a dysfunctional immune disorder: Pro-tumor TH1-like immune response and anti-tumor TH $\alpha\beta$ immune response based on the complete updated framework of host immunological pathways [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2497.
- [18] Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, et al. Differentiation and regulation of TH cells: A balancing act for cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 669474.
- [19] Liu J, Xie J, Lin J Z, et al. The material basis of astringency and the destringent effect of polysaccharides: A review [J]. *Food Chem*, 2023, 405: 134946.
- [20] Li H S, Sun M N, Xu J, et al. Immunological response in H22 transplanted mice undergoing *Aconitum coreanum* polysaccharide treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 55: 295-300.
- [21] Hu Q, Liu Y, Yu J, et al. The protective effect and antitumor activity of *Aconiti Lateralis Radix* Praeparata (Fuji) polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression in H22 tumor-bearing mice [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1151092.
- [22] Jiang L Y, Yu Z P, Lin Y, et al. Low-molecular-weight polysaccharides from *Agaricus blazei* Murrill modulate the Th1 response in cancer immunity [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3429-3436.
- [23] Zhu A, Zhang T, Wang Q. The phytochemistry, pharmacokinetics, pharmacology and toxicity of *Euphorbia semen* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 227: 41-55.
- [24] 杜健磊, 王俊苹, 刘伟. 千金子介导 Akt 信号通路抑制肺癌细胞 A549 迁移和侵袭及上皮间质转化的研究 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 190-195.
- [25] 周磊, 宋圣佑, 邵伦伟, 等. 千金子二萜醇调控 TGF- β /Smad4 通路调节肾癌小鼠 Th1/Th2 免疫平衡 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(18): 4512-4515.
- [26] 张淑彩. 健脾益气法治治疗肝癌的组方用药规律研究及其对肿瘤微环境的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [27] 李洁, 张波, 郭雁冰, 等. 黄芪桃红汤辅助 TP 化疗方案治疗晚期宫颈癌的临床疗效及对程序性死亡分子 1/程序性死亡分子 1 配体通路、肿瘤标志物、Th 细胞因子的影响 [J]. 河北中医, 2020, 42(11): 1670-1675.
- [28] Fridman W H, Meylan M, Petitprez F, et al. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441-457.
- [29] Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8509-8521.
- [30] Liu Y X, Qin J, Li X R, et al. Oxysterols in tumor immune microenvironment (TIME) [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 245: 106634.
- [31] Li K, Cao Y X, Jiao S M, et al. Structural characterization

- and immune activity screening of polysaccharides with different molecular weights from astragali *Radix* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582091.
- [32] 李津津, 杨金颖, 孙芳芳, 等. 黄芪多糖对 Lewis 荷瘤小鼠 PD-1/PD-L1 表达的影响 [J]. 天津药学, 2022, 34(5): 9-13.
- [33] Li J, Li Q W, Gao D W, *et al.* Antitumor and immunomodulating effects of polysaccharides isolated from *Solanum nigrum* Linne [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(11): 1524-1530.
- [34] 潘俊杰, 张佳颖, 杨宏宽, 等. 宋康教授从畅宣肺络论治肺癌的临证经验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(9): 715-718.
- [35] 潘俊杰, 陈芳, 杨宏宽, 等. 清肺解毒汤对小鼠 Lewis 肺癌皮下移植瘤生长及肿瘤微环境免疫抑制的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5752-5755.
- [36] Xu R H, Wu J, Zhang X X, *et al.* Modified Bu-Zhong-yi-qi decoction synergies with 5 fluorouracil to inhibit gastric cancer progress via PD-1/PD-L1-dependent T cell immunization [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104623.
- [37] Boer M C, Joosten S A, Ottenhoff T H M. Regulatory T-cells at the interface between human host and pathogens in infectious diseases and vaccination [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 217.
- [38] Clement M, Ladell K, Miners K L, *et al.* Inhibitory IL-10-producing CD4⁺ T cells are T-bet-dependent and facilitate cytomegalovirus persistence via coexpression of arginase-1 [J]. *eLife*, 2023, 12: e79165.
- [39] Li C X, Jiang P, Wei S H, *et al.* Regulatory T cells in tumor microenvironment: New mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116.
- [40] Xu Q F, Peng H P, Lu X R, *et al.* Oleanolic acid regulates the Treg/Th17 imbalance in gastric cancer by targeting IL-6 with miR-98-5p [J]. *Cytokine*, 2021, 148: 155656.
- [41] Zhao R L, Chen Q L, He Y M. The effect of *Ganoderma lucidum* extract on immunological function and identify its anti-tumor immunostimulatory activity based on the biological network [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12680.
- [42] 李芳, 余梦瑶, 江南, 等. 灵芝抑制肿瘤微环境中 Treg 细胞功能的机制 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2021, 58(2): 199-205.
- [43] Sun L X, Lin Z B, Duan X S, *et al.* Enhanced MHC class I and costimulatory molecules on B16F10 cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(7): 582-592.
- [44] 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.
- [45] 黄苗苗, 刘美英, 李保环, 等. 龙葵碱通过调节 miR-140 和结肠癌转移相关基因 1 调控胃癌细胞增殖和凋亡 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(16): 2440-2443.
- [46] 高聚伟, 徐凯, 冉冉, 等. 龙葵碱对肝癌 Treg 细胞介导的肿瘤免疫逃逸的影响 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 35-38.
- [47] 李园, 刘慧, 张彦博, 等. 健脾扶正方对大肠癌术后化疗患者 T 细胞亚群、Treg 细胞及生活质量的影响 [J]. 中医药导报, 2019, 25(6): 49-52.
- [48] Li X Y, Su L, Jiang Y M, *et al.* The antitumor effect of Xihuang pill on Treg cells decreased in tumor microenvironment of 4T1 breast tumor-bearing mice by PI3K/AKT~AP-1 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6714829.
- [49] Bald T, Krummel M F, Smyth M J, *et al.* The NK cell-cancer cycle: Advances and new challenges in NK cell-based immunotherapies [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(8): 835-847.
- [50] Myers J A, Miller J S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100.
- [51] 张婷婷. 基于 TGF- β_1 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.
- [52] 王欢. 人参多糖对 NK92-M1 细胞杀伤活性的影响及机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [53] 兰红云, 郑晓丹, 郭钰琪, 等. IL-17D 调控肺脏 NK 细胞募集及黄芪的促进作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3): 393-397.
- [54] Liu Q, Hodge J, Wang J F, *et al.* Emodin reduces breast cancer lung metastasis by suppressing macrophage-induced breast cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8365-8381.
- [55] 王晓燕, 刘畅, 朴星虎, 等. 大黄素通过调节体外扩增 NK 细胞杀伤肺癌 A549 细胞的实验研究 [J]. 辽东学院学报: 自然科学版, 2019, 26(2): 102-106.
- [56] Zhu X L, Chen A F, Lin Z B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(2): 219-226.
- [57] Wang G, Zhao J, Liu J W, *et al.* Enhancement of IL-2 and IFN- γ expression and NK cells activity involved in the anti-tumor effect of ganoderic acid Me *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(6): 864-870.

- [58] Xiao W M, Wu K Y, Yin M, *et al.* Wogonin inhibits tumor-derived regulatory molecules by suppressing STAT3 signaling to promote tumor immunity [J]. *J Immunother*, 2015, 38(5): 167-184.
- [59] 朱琳, 王敦方, 冯雪, 等. 黄芩汤对结肠炎相关性结肠癌肠道炎症和增殖的干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 1-10.
- [60] 朱月伊, 宋运来, 石晓兰. 基于 PD-1/PD-L1 表达影响探讨四君子汤对 NK 细胞及结肠癌作用的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(3): 295-300.
- [61] Lv B Z, Wang Y P, Ma D J, *et al.* Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [62] Zhang W L, Li S B, Li C T, *et al.* Remodeling tumor microenvironment with natural products to overcome drug resistance [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051998.
- [63] Yaseen M M, Abuharfeil N M, Darmani H, *et al.* Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: The role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine [J]. *Open Biol*, 2020, 10(9): 200111.
- [64] Ozbay Kurt F G, Lasser S, Arkhypov I, *et al.* Enhancing immunotherapy response in melanoma: Myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(13): e170762.
- [65] 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.
- [66] Xie Z Y, Lin M Q, He X, *et al.* Chemical constitution, pharmacological effects and the underlying mechanism of atractylenolides: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 3987.
- [67] 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.
- [68] Xu J L, Yuan L, Hu C, *et al.* *Trametes robiniophila* Murr sensitizes gastric cancer cells to 5-fluorouracil by modulating tumor microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911663.
- [69] Chen Y Z, Liu J Y, Chen Y X, *et al.* Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction alleviates gastric cancer progression via suppressing exosomal PD-L1 [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1159829.
- [70] 程孟祺. 双参散结方治疗胶质母细胞瘤术后患者的临床观察及作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [71] Mao D, Feng L, Gong H. The antitumor and immunomodulatory effect of Yanghe decoction in breast cancer is related to the modulation of the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8460526.
- [72] 魏华民, 俞静, 郭秋均, 等. 肺转移前微环境体外模型的建立与双参颗粒干预机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(6): 906-910.
- [73] Cortés-Morales V A, Chávez-Sánchez L, Rocha-Zavaleta L, *et al.* Mesenchymal stem/stromal cells derived from cervical cancer promote M2 macrophage polarization [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1047.
- [74] 刘滢, 谭辉, 夏菁, 等. 人参皂苷 Rh₂ 对胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响及机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(20): 2471-2475.
- [75] Zhao Y, Lu X F, Huang H X, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide converts M2 into M1 subtype macrophage polarization via the STAT6/PPAR- α and JAGGED1/NOTCH1 signaling pathways to inhibit gastric cancer [J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7062.
- [76] 张云超, 马金昀, 程晓东. 红花多糖诱导巨噬细胞 M1 型极化及抑制黑色素瘤细胞侵袭迁移的实验研究 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(5): 380-389.
- [77] Wang Q, Huang Y, Jia M, *et al.* Safflower polysaccharide inhibits AOM/DSS-induced mice colorectal cancer through the regulation of macrophage polarization [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761641.
- [78] Zhang F Q, Luo H. Diosmetin inhibits the growth and invasion of gastric cancer by interfering with M2 phenotype macrophage polarization [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(10): e23431.
- [79] Wang L X, Wu W B, Zhu X W, *et al.* The ancient Chinese decoction Yu-Ping-Feng suppresses orthotopic lewis lung cancer tumor growth through increasing M₁ macrophage polarization and CD4⁺ T cell cytotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1333.
- [80] Yuan M Y, Zou X, Liu S L, *et al.* Modified Jian-pi-yang-zheng decoction inhibits gastric cancer progression via the macrophage immune checkpoint PI3K γ [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110440.
- [81] Wu J, Yuan M Y, Shen J Y, *et al.* Effect of modified Jianpi Yangzheng on regulating content of PKM2 in gastric cancer cells-derived exosomes [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154229.
- [82] 元润智. 基于肿瘤细胞外泌体调控 TAM 细胞极化探讨双参颗粒抑制肺癌的作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [83] Al-Bzour N N, Al-Bzour A N, Ababneh O E, *et al.* Cancer-

- associated fibroblasts in gastrointestinal cancers: Unveiling their dynamic roles in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16505.
- [84] van den Bulk J, de Miranda N F C C, Ten Dijke P. Therapeutic targeting of TGF- β in cancer: Hacking a master switch of immune suppression [J]. *Clin Sci: Lond*, 2021, 135(1): 35-52.
- [85] Liu H B, Luo S C, Sha X F, *et al.* Astragaloside IV inhibits pathological functions of gastric cancer-associated fibroblasts through regulation of the HOXA6/ZBTB12 axis [J]. *Acta Pharm*, 2023, 73(3): 423-439.
- [86] Hu X X, Peng X Y, Zhang Y, *et al.* Shikonin reverses cancer-associated fibroblast-induced gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells by suppressing monocarboxylate transporter 4-mediated reverse Warburg effect [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155214.
- [87] Pradhan R, Paul S, Das B, *et al.* Resveratrol nanoparticle attenuates metastasis and angiogenesis by deregulating inflammatory cytokines through inhibition of CAFs in oral cancer by CXCL-12/IL-6-dependent pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 113: 109257.
- [88] Xu S J, Zheng S, Ma N H, *et al.* Rhein potentiates doxorubicin in treating triple negative breast cancer by inhibiting cancer-associated fibroblasts [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116139.
- [89] Yao Y Y, Guo Q L, Cao Y, *et al.* Artemisinin derivatives inactivate cancer-associated fibroblasts through suppressing TGF- β signaling in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 282.
- [90] Zheng F, Luo Y, Liu Y, *et al.* Nano-baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122778.
- [91] Xia J X, Zhang S Y, Zhang R, *et al.* Targeting therapy and tumor microenvironment remodeling of triple-negative breast cancer by ginsenoside Rg3 based liposomes [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 414.
- [92] 郝钦, 杨永雁, 韩雅玲, 等. 漏芦逆转胃癌相关成纤维细胞促癌作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 119-123.
- [93] 刘佳琴, 罗吉, 李勇敏, 等. 健脾消癌方对结肠癌外泌体诱导 HFL1 活化成 CAFs 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 40-46.
- [94] 余志红, 赵颖, 胡仙珍, 等. 消痰散结方对荷瘤裸鼠胃癌组织中成纤维细胞活化蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(2): 331-334.
- [95] 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.
- [96] Taguchi K, Onoe T, Yoshida T, *et al.* Isolation of tumor endothelial cells from murine cancer [J]. *J Immunol Meth*, 2019, 464: 105-113.
- [97] 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): 918.
- [98] 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.e12.
- [99] 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.
- [100] 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: 1534735421995256.
- [101] 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.
- [102] 陈慧玲, 李培飞, 陈声灿, 等. 羊栖菜多糖通过 VEGF 途径抑制胃癌细胞诱导的肿瘤血管内皮细胞增殖的实验研究 [J]. *现代实用医学*, 2016, 28(6): 710-712.
- [103] 张静宇, 杨芳芳, 李京敏, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制 H22 小鼠肝癌移植瘤血管生成及减少 MMP-3 的表达 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(1): 71-75.
- [104] Wang H, Hu L D, Li C L, *et al.* Increase of therapeutic activity of doxorubicin by long circulating liposomes in combination with curcumin [J]. *Pharmazie*, 2011, 66(11): 871-874.
- [105] 孙春霞, 李佃贵, 闫翠环, 等. 化浊解毒方对裸鼠人胃癌原位移植瘤 VEGF 与 COX-2 的影响 [J]. *中国药房*, 2012, 23(19): 1735-1737.
- [106] 黄晓兵, 侯梅, 易成, 等. 小剂量化疗联合人参皂甙 Rg3 抑制小鼠 Lewis 肺癌血管生成作用实验研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(2): 132-136.
- [107] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota [J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236.
- [108] Semenza G L. Hydroxylation of HIF-1: Oxygen sensing at the molecular level [J]. *Physiology: Bethesda*, 2004, 19: 176-182.
- [109] 徐良, 张百红. IDO1 抑制剂在实体肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7): 1225-1228.

[责任编辑 时圣明]