

· 综述 ·

肿瘤免疫逃逸机制及中药干预策略研究进展

高桂珍^{1*} 郭维娜² 杨学军³ 王振飞¹ 谭晓慧^{4▲}

摘要 肿瘤免疫逃逸是当前肿瘤临床治疗面临的关键难题。肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫监视,并重塑肿瘤免疫微环境,导致治疗抵抗和患者预后不良。中药具有多成分、多靶点的作用特点,可广泛调控肿瘤微环境(TME)中的免疫细胞功能,在逆转免疫抑制状态、增强抗肿瘤免疫应答方面显示出良好潜力。本文系统综述肿瘤免疫逃逸的主要机制,并梳理中药活性成分在调控免疫抑制细胞、干预免疫检查点分子、改善代谢微环境及调控物理屏障等方面的作用,以及中药在临床治疗中的应用方案,以期对中药在肿瘤免疫治疗中的进一步研究和应用提供理论依据。

关键词 免疫逃逸;免疫治疗;肿瘤微环境;中药活性成分

癌症是全球健康领域的一大挑战,全球约每5人中就有1人可能罹患癌症^[1]。在中国,癌症已成为居民死亡的主要原因之一。早在20世纪初,免疫学家 Paul Ehrlich 已提出人体免疫系统具备识别和清除癌变细胞的能力,这一理论奠定了肿瘤免疫学的基础^[2]。然而,部分肿瘤细胞可通过多种机制逃避免疫监视,例如下调抗原表达、分泌免疫抑制因子、重塑肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)以及阻碍免疫细胞浸润等,最终实现免疫逃逸,促进肿瘤生存和转移。因此,免疫逃逸已成为当前肿瘤治疗面临的核心问题。

以免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫疗法在部分癌症治疗中取得突破性进展,但是该疗法仅对特定癌种或特定人群有效,且存在耐药性、免疫不良反

应等局限性。因此,拓宽治疗受益人群、降低不良反应成为当前研究的迫切任务。中医理论将肿瘤的病机主要归结为“正气亏虚、邪毒积聚”,以致气血阴阳失调、瘀滞成块。中药治疗强调“扶正祛邪”,常用扶正固本、活血化瘀、清热解毒等方药,旨在增强机体免疫力、抑制肿瘤进展。近年来,中药在抗肿瘤免疫调节中的作用日益受到关注。中药强调整体调节和多靶点干预,既可改善机体全身免疫状态,又能提高免疫细胞的抗肿瘤活性,展现出独特的治疗优势。本文系统综述肿瘤免疫逃逸的机制及中药调控肿瘤免疫逃逸的途径,以期对开发更高效的抗肿瘤免疫治疗策略提供参考。

1 肿瘤免疫逃逸机制概述

1.1 免疫抑制细胞的浸润 TME中不仅存在具有抗肿瘤活性的免疫细胞,还聚集了多种具有免疫抑制功能的细胞群体。这些细胞通过直接或间接机制促进肿瘤的发生、转移及治疗抵抗,是介导免疫逃逸的核心因素之一,主要包括以下类型。(1)调节性T细胞(Regulatory T Cells, Tregs): Tregs高表达CD25、CTLA4、PD-1、LAG-3等免疫抑制分子,通过抑制效应T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞的活性,维持免疫耐受状态^[3]。根据功能状态,Tregs可分为初始型、效应型及非调节型亚群。其中,效应型Tregs在多数实体瘤中广泛存在,具有强烈的免疫抑制能力,并可通过CCR4、CCR5和CCR10等趋化因子受体,促进其向TME迁移与浸润^[4]。(2)髓源性抑制细胞(Myeloid-

※基金项目 国家自然科学基金项目(No.82074144;No.82460865);内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(No.2025GLLH0240);北京大学肿瘤医院内蒙古医院公立医院改革与高质量发展示范项目(消化道肿瘤+胸部肿瘤)科研基金(No.2024YNYB004);内蒙古自治区科技计划项目(No.2023KJHZ0023);内蒙古自治区卫生健康委2023年首府地区公立医院高水平临床专科建设科技项目(匹配项目)(No.2023p001);内蒙古医科大学校内项目(No.YKD2023MS093)

*作者简介 高桂珍,女,理学博士,研究实习员。研究方向:中药抗肿瘤与肿瘤表观遗传。

▲通信作者 谭晓慧,女,讲师,研究方向:中药抗肿瘤。E-mail:512780676@qq.com

·作者单位 1.北京大学肿瘤医院内蒙古医院(内蒙古医科大学附属肿瘤医院)中(蒙)西医结合抗肿瘤传承发展研究室(内蒙古呼和浩特010020);2.西安海关技术中心(陕西西安710068);3.内蒙古医科大学肿瘤防治研究所(内蒙古呼和浩特010010);4.内蒙古医科大学中医学院(内蒙古呼和浩特010010)

Derived Suppressor Cells, MDSCs): 在肿瘤进展过程中, 肿瘤衍生因子及炎症介质可干扰髓系细胞的正常分化, 促使MDSCs在组织中大量扩增和活化。这类细胞高表达 ARG1、IDO 等代谢酶, 可消耗微环境中的精氨酸和色氨酸等 T 细胞和 NK 细胞所需的关键氨基酸, 从而导致 T 细胞功能耗竭和 NK 细胞增殖受阻, 最终促进免疫逃逸^[5]。(3) 肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-Associated Macrophages, TAMs): TAMs 可分为具有抗肿瘤作用的 M1 型和促肿瘤生长的 M2 型。在多数肿瘤中, TAMs 极化为 M2 表型, 通过分泌 IL-4、IL-10 等抑制性细胞因子, 并表达 PD-L1 等免疫检查点分子, 抑制 Th1 型免疫反应及效应 T 细胞功能, 从而削弱机体抗肿瘤免疫力^[6]。

1.2 免疫检查点分子的异常激活 免疫检查点是一类参与免疫稳态调控的关键分子。在生理状态下, 免疫检查点通过抑制过度活化的免疫反应, 防止自身免疫损伤。然而在 TME 中, 癌细胞可利用某些免疫检查点蛋白的异常高表达, 逃避免疫识别与攻击, 从而促进免疫逃逸。目前研究较为广泛的免疫检查点分子包括 PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3 和 TIGIT 等。(1) PD-L1: 在三阴性乳腺癌细胞内, CD28 通过招募剪接因子 SNRPB2 上调 PD-L1 表达, 促进免疫逃逸^[7]; 在宫颈癌中, E6 癌蛋白则通过 miR-143/HIF-1 α 信号轴上调 PD-L1 表达, 进而抑制 T 细胞功能^[8]。(2) CTLA-4: TME 中 Tregs 在乳酸刺激下上调转录因子 Foxp3 表达, 后者与 USP39 启动子结合并增强其活性, 进而促进 CTLA-4 的表达, 强化 Tregs 的免疫抑制功能^[9]。(3) LAG-3: LAG-3 表达于活化的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞及 Tregs 表面, 通过与 MHC-II、FGL1、LSECtin 等配体结合, 抑制 T 细胞增殖及 IL-2、IFN- γ 等细胞因子的分泌, 削弱其细胞毒性, 促进免疫逃逸^[10]。(4) TIM-3: 该分子与 T 细胞耗竭密切相关, 可通过结合 Gal-9、HMGB1 等配体, 抑制树突状细胞 (Dendritic Cells, DC) 的 cGAS-STING 通路, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 从而抑制抗肿瘤免疫^[11]。(5) TIGIT: TIGIT 与肿瘤细胞表面 CD155 结合后可传递抑制信号, 直接阻碍 T 细胞和 NK 细胞活化, 并诱导 Tregs 分泌 IL-10、Fgl2 等抑制性因子, 进一步促进免疫抑制微环境的形成^[12]。

1.3 代谢微环境异常 TME 中的代谢变化可显著影响免疫细胞功能并促进肿瘤细胞恶性行为, 共同推动免疫抑制状态的形成。其具体机制包括以下三个方面。(1) 免疫抑制性代谢物积累: 为满足快速增殖的需求, 肿瘤细胞倾向于进行有氧糖酵解, 在此过程中会

大量消耗葡萄糖并产生乳酸。乳酸可通过多种途径促进免疫抑制, 包括抑制 CD8⁺ T 细胞与 NK 细胞的功能与活性、促进 Tregs 分化, 以及诱导巨噬细胞向 M2 型极化。Liu 等^[13]研究揭示, 乳酸通过与葡萄糖转运蛋白 GLUT10 结合阻碍 CD8⁺ T 细胞的葡萄糖摄取, 并在酸性环境中协同抑制其进行糖酵解和线粒体代谢, 从而导致 CD8⁺ T 细胞功能受损。(2) 营养竞争与耗竭: 氨基酸是免疫细胞激活所必需的关键营养物质。例如, T 细胞的活化高度依赖谷氨酰胺 (Gln) 的摄取, 而肿瘤细胞通过竞争性消耗微环境中的 Gln, 使 T 细胞因 Gln 不足而处于功能抑制状态。此外, 色氨酸的耗竭也可将 T 细胞阻滞于 G1 期并诱导其凋亡^[14-15]。(3) 缺氧微环境的形成: TME 中的缺氧条件通过缺氧诱导因子 HIF-1 α 介导的代谢重编程、促进免疫抑制性细胞极化以及上调免疫检查点分子表达等机制, 抑制 T 细胞和 NK 细胞等免疫效应细胞的功能, 进而促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[16]。

1.4 物理屏障与基质重塑 TME 中胶原蛋白、透明质酸等细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 成分的过度沉积与交联, 可导致 ECM 硬度显著升高。这一物理特性变化对免疫细胞功能具有重要影响: 高硬度 ECM 不仅阻碍免疫细胞的有效浸润, 还会干扰其迁移方向并抑制其活性, 从而促进免疫逃逸。Sapudom 等^[17]研究表明, 基质硬度上升可通过增强 YAP 信号通路, 下调 CD25、CD69 等 T 细胞激活标志物的表达, 显著抑制 T 细胞功能; 同时, ECM 纤维的排列结构也会直接影响 T 细胞的迁移能力。此外, 基质硬度变化还会影响巨噬细胞功能。Escolano 等^[18]发现, 在刚度较高的基质中, 肌动球蛋白依赖的机械信号传导可抑制 NLRP3 炎症小体的组装, 减少 IL-1 和 IL-6 等促炎因子的分泌, 从而削弱巨噬细胞的炎症反应, 进一步促进免疫抑制微环境的形成。

2 中药干预肿瘤免疫逃逸的作用

2.1 抑制免疫细胞的增殖与功能

2.1.1 Treg 黄芪多糖可显著降低胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺ Tregs 及 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs 的比例, 并抑制免疫抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- β 1 的分泌^[19]。野黄芩苷可通过干扰肿瘤坏死因子 TNF 与其受体 TNFR2 之间的相互作用, 抑制 TNFR2⁺ Tregs 的增殖与功能活化, 减少其在肿瘤组织中的浸润, 同时提高 CD8⁺ T 细胞水平, 增强抗肿瘤免疫应答^[20]。上述研究表明, 部分中药活性成分可通过靶向 Tregs 的增

殖与功能,逆转其介导的免疫抑制状态。

2.1.2 TAMs M2型TAMs通过分泌免疫抑制性细胞因子促进肿瘤生长和转移。和厚朴酚可降低巨噬细胞系中STAT6和STAT3的磷酸化水平,并激活STAT1信号通路,促进M2向M1型极化,从而抑制三阴性乳腺癌的肺转移^[21]。丹参水提物(主要含丹酚酸B、迷迭香酸等)通过抑制肿瘤细胞中Cox2表达及PGE2的分泌,减少TAMs浸润,同时增强CD8⁺T细胞的浸润与杀伤功能,进而抑制结直肠癌生长^[22]。上述研究提示,部分中药活性成分可通过调控TAMs极化与浸润,逆转肿瘤免疫抑制微环境。

2.1.3 MDSCs 丹参-人参配伍可通过下调MDSCs增殖相关因子S100A8/9和IL-6的mRNA表达,减少MDSCs在肿瘤组织中的聚集,并增加CD4⁺及CD8⁺T细胞的浸润,增强T细胞对黑色素瘤的杀伤能力,重塑免疫抑制微环境^[23]。Kong等^[24]研究表明,淫羊藿次苷II通过活性氧介导的SRC/ERK/STAT3信号通路失活,下调趋化因子CXCL2和CXCL3的表达与分泌,从而抑制MDSCs向TME的趋化浸润,在非小细胞肺癌中发挥治疗作用。

2.2 抑制免疫检查点分子的表达与信号传导 中药活性成分可通过调控免疫检查点分子,阻断肿瘤免疫逃逸途径,这是其发挥抗肿瘤作用的重要机制之一。在靶向PD-L1方面,多种中药活性成分已显示出明确作用。苜蓿素(来源于芦根、紫花苜蓿、小麦等)作为一种天然黄酮类化合物,可抑制PD-L1信号通路并下调其表达^[25]。人参皂苷能够通过抑制EGFR信号和激活GSK3 β 、减少PD-L1的糖基化,促进其降解,并增强T细胞的肿瘤杀伤能力^[26]。此外,人参多糖、吴茱萸碱和穿心莲内酯等成分,也可在下调PD-L1表达的同时增强CD8⁺T细胞功能,协同抑制肿瘤生长^[27]。除PD-L1外,中药成分还作用于其他免疫检查点。例如,破壁灵芝孢子提取物可下调PD-1和CTLA-4的mRNA表达,增强乳腺癌小鼠模型的抗肿瘤免疫应答^[28]。黄芪多糖则通过调控STAT3/Gal-3/LAG3通路,降低CD8⁺T细胞表面LAG3的表达,改善T细胞功能,从而抑制结直肠癌进展^[29]。综上所述,中药活性成分能够多靶点干预PD-L1、CTLA-4及LAG3等关键免疫检查点分子,从多个维度逆转免疫抑制微环境,增强抗肿瘤免疫应答。

2.3 改善肿瘤代谢微环境 代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征,其异常代谢过程及代谢产物的积累不仅可维持肿瘤细胞自身的生存与增殖,还可通过重塑

TME促进免疫逃逸。因此,靶向代谢通路已成为中药抗肿瘤治疗的重要策略之一。

在糖代谢方面,肿瘤细胞常高度依赖有氧糖酵解供能。部分中药或其有效成分可通过抑制这一过程,影响肿瘤的能量代谢并调节免疫抑制微环境。例如,传统复方西黄丸(主要含牛黄、麝香、乳香和没药)能够下调HIF-1 α 以及GLUT1、HK2等糖酵解关键蛋白的表达,减少葡萄糖摄取和乳酸生成,从而抑制糖酵解过程^[30]。冬凌草甲素则通过抑制HK1酶活性,降低葡萄糖代谢和乳酸产生,并抑制乳酸诱导的PD-L1表达,进而增强CD8⁺T细胞的细胞毒性,抑制膀胱癌发展^[31]。

氨基酸代谢异常同样是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。Chang等^[32]发现,健脾解毒汤可通过调节色氨酸代谢途径、下调芳烃受体AHR表达,抑制M2型TAMs极化,从而增强抗肿瘤免疫应答。

此外,脂质代谢重编程也在肿瘤进展及免疫微环境调控中发挥关键作用。Xiang等^[33]研究表明,基于黄芩素的纳米药物能够降低肿瘤细胞内谷胱甘肽水平,诱导脂质过氧化及铁死亡,进而促进M1型巨噬细胞极化,并激活树突状细胞与CD8⁺T细胞,最终重塑免疫抑制性肿瘤微环境,为乳腺癌治疗提供新思路。

2.4 改善ECM硬度 ECM作为肿瘤微环境中的“土壤”,其硬度异常升高可通过促进肿瘤细胞增殖与迁移、诱导免疫逃逸等机制,加速肿瘤进展。因此,在抗肿瘤治疗中,除了直接靶向肿瘤细胞外,改善ECM的病理状态也具有重要意义。研究表明,某些活血化痰类中药在抑制血管新生的同时,还能够减轻基质纤维化、改善基质刚度、改善免疫抑制微环境。例如,丹参的多种活性成分在肝、肺、肾等多器官中显示出抗纤维化作用:隐丹参酮可上调基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的表达,下调I型和III型胶原蛋白的mRNA水平,从而促进胶原降解;丹酚酸B则通过激活Nrf2信号并降低NOX-4表达,抑制成纤维细胞活化及其向肌成纤维细胞分化,减少胶原沉积^[34]。复方中药如丹芍化纤胶囊可通过抑制TGF- β 1的表达,减少ECM中COL I和COL III的沉积^[35]。此外,川芎水煎液也能够降低HA和III型前胶原(PC-III)等肝纤维化指标,减少胶原在ECM中的积累,从而降低肝纤维化程度^[36]。

综上,中药可通过多途径干预癌症的免疫逃逸,其机制详见表1。

表1 中药干预癌症免疫逃逸的作用机制

中药类别	作用靶点	实验模型	作用机制
野黄芩苷 ^[20] 和厚朴酚 ^[21] 丹参水提取物 ^[22]	Tregs、CD8 ⁺ T TAMs TAMs、CD8 ⁺ T	小鼠CT26 结肠癌模型 小鼠乳腺癌模型、巨噬样细胞系 MC38 小鼠结肠癌细胞、C57BL/6J 小鼠	破坏TNF-TNFR2相互作用;抑制p38 MAPK磷酸化 降低STAT6和STAT3磷酸化;激活STAT1通路 抑制Cox2/PGE2;抑制Cox2表达及PGE2的分泌
丹参-人参配伍 ^[23]	MDSCs、CD4 ⁺ T、 CD8 ⁺ T	鼠源黑色素瘤细胞B16F10	抑制S100A8/9、IL-6、CXCL1/2、GM-CS;减少MDSCs增殖
淫羊藿次苷II ^[24]	MDSCs	Lewis 肺癌(LLC)荷瘤小鼠	介导SRC/ERK /STAT3通路失活;下调CXCL2和CXCL3分泌
人参皂苷 ^[26] 人参多糖 ^[27] 吴茱萸碱 ^[27] 穿心莲内酯 ^[27]	PD-L1 PD-L1 PD-L1 PD-L1	NSCLC细胞C57/BL6J小鼠 NSCLC细胞 NSCLC细胞 NSCLC细胞	下调EGFR 通路活性,激活GSK3β 调节肠道菌群、影响色氨酸代谢、减少Tregs 下调MUC1-C、增加CD8 ⁺ T细胞活性 抑制STAT3、诱导p62依赖自噬
破壁灵芝孢子提取物 ^[28] 黄芪多糖 ^[29] 复方西黄丸 ^[30] 冬凌草甲素 ^[31] 健脾解毒汤 ^[32] 黄芩素 ^[33]	PD-1、CTLA-4 LAG3 糖代谢、TAMs 糖代谢、PD-L1 氨基酸代谢TAMs 脂质代谢TAMs	4T1小鼠乳腺癌移植瘤 CRC小鼠模型 小鼠PC3皮下异种移植瘤 膀胱癌细胞T24/UMUC3 结直肠癌小鼠模型BALB/c 4T1乳腺癌细胞、4T1荷瘤小鼠	抑制PD-1/CTLA-4 mRNA转录,减少T细胞耗竭 抑制STAT3磷酸化,减少Gal-3表达 下调Wnt信号通路相关基因;抑制葡萄糖摄取和乳酸生成 降低HK1酶活性,减少乳酸生成;抑制MCT/NF-κB 1通路 抑制色氨酸代谢;抑制AhR 激活 降低谷胱甘肽水平,诱导肿瘤细胞铁死亡;促进M1型巨噬细胞极化
丹参活性成分(丹参酮II _a 、隐丹参酮、丹酚酸A、丹酚酸B) ^[34] 丹芍化纤胶囊 ^[35] 川芎水煎液 ^[36]	ECM硬度 ECM硬度 ECM硬度	肝、肺、肾、心肌等多器官纤维化大鼠模型 Wistar大鼠肝纤维化模型 SD大鼠肝纤维化模型	激活MMP-2/9、抑制NOX-2/4、减少ROS生成;激活Nrf2并降低NOX-4表达 降低肝组织中TGF-β1表达;减少COL I/III沉积 降低HA和III型前胶原(PC-III)

3 中药干预肿瘤免疫逃逸的临床应用

黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)作为重要的中药活性成分,在肿瘤免疫逃逸干预中应用广泛。在肝癌治疗中,APS通过调节TAMs,促进M1型TAMs极化,抑制M2型TAMs生成,从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。APS与肝动脉化疗栓塞术(Transarterial Chemoembolization, TACE)联用,不仅能增强抗肿瘤免疫效应,还具有保护肝脏功能、减轻化疗不良反应的作用,从而有望提高患者的总生存期与无进展生存期^[37]。此外,北京中医药大学胡凯文教授团队还将APS应用于肿瘤纳米疫苗的研发:该疫苗借助APS激活CD8⁺ T细胞、NK细胞功能,并抑制Tregs、MDSCs功能,从而有效打破肿瘤免疫逃逸微环境,目前在晚期实体瘤临床实践中已展现出良好的应用潜力^[38]。仙苓连夏方(含淫羊藿、党参、茯苓等)在HER2阳性乳腺癌的免疫逃逸干预中同样具有显著成效。其与曲妥珠单抗联合使用,可显著提升患者外周血中CD56⁺CD16⁺ NK细胞的比例和数量,增强NK细胞的活性及其介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)效应,

使患者5年无病生存率提升至96.3%,显著高于曲妥珠单抗单药组的88.7%^[39]。此外,多种中药复方联合化疗在肿瘤免疫干预中的临床价值已得到研究证实。例如,健脾养胃方(炙黄芪、党参、炒白术等)^[40]、八珍汤加减方(黄芪、熟地黄、白花蛇舌草等)^[41]、健脾扶正方(黄芪、太子参、山药等)^[42]与化疗联合应用,可通过上调CD3⁺、CD4⁺、TNF-α、IL-2等免疫促进因子,下调Treg、IL-10等免疫抑制指标,显著提升R0切除率,降低化疗不良反应,重塑抗肿瘤免疫微环境。见表2。

4 挑战与展望

中药活性成分能够在肿瘤免疫逃逸的多个环节发挥调控作用,并展现出协同免疫调节的潜力。例如,人参皂苷可同时抑制PD-1表达并增强免疫细胞的细胞毒性;黄芪多糖在减少M2型TAMs浸润的同时,也能促进CD8⁺ T细胞的活化。这种“抑制逃逸-激活免疫”的双重调控机制,不仅拓宽了中药在免疫治疗中的适用性,还有助于降低免疫相关不良反应。然而,由于中药成分复杂,目前对其核心活性成分及免疫作用靶点的研究仍不充分,这限制了其在临床上的

表 2 中药干预癌症免疫逃逸的临床应用

中药类别	作用靶点	研究对象	作用效果	作用机制
黄芪多糖 ^[37]	TAMs	肝癌	总生存期从 12 个月延长至 17 个月	促进 M1-TAMs 极化, 抑制 M2-TAMs 生成、降低 Tregs 活性
仙苓连夏方 ^[39]	NK 细胞	乳腺癌	5 年无病生存期由 88.7% 增至 96.3%	下调 CISH 表达; 激活 JAK1 / STAT5 通路
健脾养胃方 ^[40]	T 细胞、Tregs	胃癌	改善胃癌 TRG 分级、提升化疗疗效	降低 Tim3、FoxP3 蛋白水平; 下调 IL-8、IL-10 mRNA 表达
八珍汤加减方 ^[41]	T 细胞、Tregs	胃癌	提升化疗耐受性与疗效	改善营养状况、调节免疫平衡
健脾扶正方 ^[42]	T 细胞、Tregs	胃癌	ORR 由 31.1% 升高至 51.1%; R0 切除率由 82.22% 升高至 97.78%	升高 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ; 下调 CEA、CA724、MMP-9、VEGF 表达

推广应用。未来应借助单细胞测序、蛋白质组学等先进技术,系统解析中药的有效成分及其作用机制;同时积极探索中药与免疫检查点抑制剂、CAR-T 细胞治疗等联合应用策略,以期增强抗肿瘤免疫疗效、减少不良反应。这些研究有望为突破当前肿瘤免疫治疗的瓶颈提供新思路,为未来治疗策略的多样化提供更多可行选择。

参考文献

- [1] SINGARAM M, MURALEEDHRAN V R, SIVAPRAKASAM M. Cross fertilisation of public health and translational research [J]. *J Indian Inst Sci*, 2022, 102(2): 763-782.
- [2] IKEDA H. Cancer immunotherapy in progress—an overview of the past 130 years [J]. *Int Immunol*, 2025, 37(5): 253-260.
- [3] WU X, ZHOU Z, CAO Q, et al. Reprogramming of Treg cells in the inflammatory microenvironment during immunotherapy: a literature review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1268188.
- [4] MAHARAJ K, URIPEPERO A, SAHAKIAN E, et al. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943354.
- [5] LASSER S A, OZBAY KURT F G, ARKHYPOV I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21(2): 147-164.
- [6] WANG S, WANG J, CHEN Z, et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 31.
- [7] YANG Z, LIU X, ZHU J, et al. Inhibiting intracellular CD28 in cancer cells enhances antitumor immunity and overcomes anti-PD-1 resistance via targeting PD-L1 [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 86-102.
- [8] KOUHEN F, EL GHANMI A, INGHAOUN H, et al. The promise of PD1/PDL1 targeted immunotherapy in locally advanced cervical cancer: a game-changer for patients outcome? [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1573576.
- [9] DING R, YU X, HU Z, et al. Lactate modulates RNA splicing to promote CTLA-4 expression in tumor-infiltrating regulatory T cells [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 528-540.
- [10] SAUER N, SZLASA W, JONDERKO L, et al. LAG-3 as a potent target for novel anticancer therapies of a wide range of tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9958.
- [11] DIXON K O, LAHORE G F AND KUCHROO V K. Beyond T cell exhaustion: TIM-3 regulation of myeloid cells [J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(93): eadf2223.
- [12] TIAN X, NING Q, YU J, et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain in cancer immunotherapy: A focus on tumor-infiltrating regulatory T cells [J]. *Mol Immunol*, 2022, 147: 62-70.
- [13] LIU Y, WANG F, PENG D, et al. Activation and antitumor immunity of CD8(+) T cells are supported by the glucose transporter GLUT10 and disrupted by lactic acid [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(762): eadk7399.
- [14] CORRADO M, FREZZA C. Glutamine availability unleashes dendritic cells' anti-tumor power [J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9): 1012-1014.
- [15] SOLVAY M, HOLFELDER P, KLAESSENS S, et al. Tryptophan depletion sensitizes the AHR pathway by increasing AHR expression and GCN2/LAT1-mediated kynurenine uptake, and potentiates induction of regulatory T lymphocytes [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006728.
- [16] ZHOU S, SUN J, ZHU W, et al. Hypoxia studies in non-small cell lung cancer: Pathogenesis and clinical implications (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2025, 53(2): 29.
- [17] SAPUDOM J, ALATOOM A, TIPAY P S, et al. Matrix stiffening from collagen fibril density and alignment modulates YAP-mediated T-cell immune suppression [J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122900.
- [18] ESCOLANO J C, TAUBENBERGER A V, ABUHATTUM S, et al. Compliant substrates enhance macrophage cytokine release and NLRP3 Inflammasome formation during their pro-inflammatory response [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 639815.
- [19] 吕彩霞, 苑晓焯, 邵伟华, 等. 黄芪多糖对老年晚期胃癌病人外周血中调节性 T 细胞的影响 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35(6): 564-567.
- [20] CHEN S, LI R, CHEN Y, et al. Scutellarin enhances anti-tumor immune responses by reducing TNFR2-expressing CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113187.
- [21] 崔昭, 雷凡, 张珂, 等. 中药成分对巨噬细胞的调节作用研究进展 [J]. *中成药*, 2025, 47(2): 497-504.
- [22] SONG M, QIAN C, ZHANG T, et al. Salvia miltiorrhiza Bunge aqueous extract attenuates infiltration of tumor-associated macrophages and potentiates anti-PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer through modulating Cox2/PGE2 cascade [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116735.
- [23] 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.
- [24] KONG Q, MA M, ZHANG L, et al. Icariside II potentiates the anti-PD-1 antitumor effect by reducing chemotactic infiltration of myeloid-derived suppressor cells into the tumor microenvironment via ROS-mediated inactivation of the SRC/ERK/STAT3 signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154638.
- [25] LI J X, TAN S Y, LI L Q, et al. Tricin selectively combats KRAS-

mutant non-small cell lung cancer by inhibiting the PDGF-BB-induced SRC/MAPK/AP-1/PD-L1 signaling pathway and potentiating the antitumor effect of an anti-PD-1 antibody [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1594213.

[26] WANG W, KONG M, SHEN F, et al. Ginsenoside Rg3 targets glycosylation of PD-L1 to enhance anti-tumor immunity in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1434078.

[27] ZHENG H, WANG G, LIU M, et al. Traditional Chinese medicine inhibits PD-1/PD-L1 axis to sensitize cancer immunotherapy: a literature review [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1168226.

[28] SU J, SU L, LI D, et al. Antitumor activity of extract from the sporoderm-breaking spore of *Ganoderma lucidum*: restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1765.

[29] LI Q, ZHANG C, XU G, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates CD8(+) T cell dysfunction through STAT3/Gal-3/LAG3 pathway in inflammation-induced colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116172.

[30] LIN F, LONG Y, LI M, et al. Xihuang pills targeting the warburg effect through inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway in prostate cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e32914.

[31] LIU S, WANG X, SUN X, et al. Oridonin inhibits bladder cancer survival and immune escape by covalently targeting HK1 [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155426.

[32] CHANG Y, OU Q, ZHOU X, et al. Jianpi Jiedu decoction suppresses colorectal cancer growth by inhibiting M2 polarization of TAMs through the tryptophan metabolism-AhR pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112610.

[33] XIANG J, SUO M, LAN J, et al. Novel carrier-free nanomedicine for regulating macrophage phenotype to amplify anti-tumor photodynamic therapy [J]. *Small*, 2025, 21(38): e05304.

[34] 孙宁远, 朱雪林, 陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 201-208.

[35] 万昌武, 谢汝佳, 韩冰, 等. 肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β 1 表达和细胞外胶原沉积及中药抗肝纤维化治疗影响 [J]. *贵州医药*, 2005, 29(9): 5-8.

[36] 李文庆, 彭成, 罗诗燕, 等. 川芎水煎液对 DEN 诱导肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化指标的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(6): 109-114.

[37] WANG W, ZHOU H, SEN A, et al. Recent advances in the mechanisms and applications of astragalus polysaccharides in liver cancer treatment: an overview [J]. *Molecules*, 2025, 30(13): 2792.

[38] YU Z, WANG D, QI Y, et al. Autologous-cancer-cryoablation-mediated nanovaccine augments systematic immunotherapy [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(5): 1661-1677.

[39] LI F, SHI Y, MA M, et al. Xianling Lianxia formula improves the efficacy of trastuzumab by enhancing NK cell-mediated ADCC in HER2-positive BC [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(10): 100977.

[40] 谢晓东, 强永虎, 刘沈林, 等. 健脾养胃方联合新辅助化疗对胃癌患者临床疗效的影响及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(2): 198-204.

[41] 白璐, 苏锐, 权兴苗, 等. 八珍汤加减对胃癌新辅助化疗患者营养状况和免疫功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 117-122.

[42] 文政伟, 万春霞, 何均辉, 等. 健脾扶正方对接受新辅助化疗胃癌患者近期疗效和免疫功能的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(1): 14-18.

(收稿日期: 2025-09-11)

(本文编辑: 黄明愉)

(上接第 37 页)

其三, 夏季黄苔出现频率低于预期, 或与地域气候、夏季空调的普遍使用及闽南地区的饮茶习惯等因素相关, 其具体原因有待深入探讨。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会. 原发性肝癌二级预防共识 (2021 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(2): S3-S13.

[2] IOANNOU G N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1476-1484.

[3] XUE R, YANG R X, FAN J G. Epidemiological trends and clinical characteristic of NAFLD/MAFLD in Asia [J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(7): 354-357.

[4] 杨蕊, 旭范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌流行病学与筛查 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2): 153-156.

[5] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861.

[6] 谢扬, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病基础研究及管理对策 [J]. *肝脏*, 2022, 27(8): 847-849.

[7] 王盛花, 李方玲, 梁嵘, 等. 体检人群中脂肪肝患者的舌象特征分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(11): 847-849.

[8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.

[9] 中华中医药学会肝胆病分会. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1041-1048.

[10] 张莉娟, 陈运新, 黄月红, 等. 生物钟基因在非酒精性脂肪肝发病中的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(9): 1650-1654.

[11] 徐小杰, 周燕, 李汛. 肠道微生物、昼夜节律对代谢的影响在非酒精性脂肪肝中的作用 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(11): 2434-2444.

[12] 张婷, 王琳. 中医舌诊客观化研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(6): 82-85.

[13] 王雁翔, 王灵台, 高月求, 等. 脂肪肝中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(2): 126-130.

[14] 郑佳连, 卢秉久. 非酒精性脂肪肝中医证型及相关因素临床分析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(9): 168-170.

[15] 李璐, 杨惠民, 钱丽超, 等. 不同中医证候类型血脂异常患者血脂、 γ -谷氨酰转氨酶分布特点研究 [J]. *现代中医临床*, 2018, 25(1): 14-18.

(收稿日期: 2025-05-09)

(本文编辑: 金冠羽)