

中医药调控肿瘤相关巨噬细胞在结直肠癌中的研究进展

郭美璇^{1,2}, 林宇星^{3,4}, 蔡梦圆⁵, 沈阿灵^{1,2}, 陆雯^{3,4*}, 李力^{3,4*}

(1. 福建中医药大学 中西医结合研究院, 福州 350122;

2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福州 350122;

3. 福建医科大学 附属省立临床医学院, 福州 350001; 4. 福建省立医院, 福州 350001;

5. 鹿特丹伊拉斯姆斯大学 医学中心, 鹿特丹 3011WM)

[摘要] 结直肠癌(CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,具有腹痛、便质改变、便血及体质量减轻等临床表现,发病率和死亡率呈逐年上升趋势,其发生、发展依赖于多种机制,其中肿瘤微环境(TME)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)越来越受到重视。肿瘤相关巨噬细胞通过促血管新生、免疫逃逸等方式,影响肿瘤的发生发展与肿瘤预后息息相关。近年来,中医药已被广泛研究并应用于癌症领域,研究发现中医药主要通过抑制癌细胞增殖、转移和血管生成,促进癌细胞凋亡、诱导肿瘤细胞自噬等和影响免疫功能等途径发挥抗结直肠癌的作用。中医药作为有效治疗手段之一,不仅能够调节TAMs起到抑制肿瘤生长的作用,且其中的有效成分及作用靶点可能会成为免疫治疗领域的新研究方向。因此,该文阐述了肿瘤相关巨噬细胞及其在结直肠癌进展中的作用,并梳理和总结不同种类的中药单体、中药复方及中药新型制剂等抗结直肠癌的分子靶标与作用机制,为中医药在结直肠癌临床治疗提供机制参考,为探索中医药防治结直肠癌及其相关疾病提供新的思路和方向。

[关键词] 结直肠癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R242; R2-0; R2-031; R259; R287; R255.2; R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2024)22-0279-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242293

[增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240729.1451.004>

[网络出版日期] 2024-07-30 09:31:28

Traditional Chinese Medicine Regulates Tumor-associated Macrophages in Colorectal Cancer: A Review

GUO Meixuan^{1,2}, LIN Yuxing^{3,4}, CAI Mengyuan⁵, SHEN Aling^{1,2}, LU Wen^{3,4*}, LI Li^{3,4*}

(1. Institute of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;

2. Key Laboratory of Geriatric Diseases Integrative Medicine of Fujian Province, Fuzhou 350122, China;

3. Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China;

4. Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China;

5. Medical Center, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam 3011WM, Netherlands)

[Abstract] Colorectal cancer (CRC), a most common malignant tumor of the digestive tract, is often manifested by abdominal pain, changes in stool quality, blood in the stool, and weight loss, with rising morbidity and mortality year by year. The onset and development of CRC involve a variety of mechanisms, in which tumor microenvironment (TME) and tumor-associated macrophages (TAMs) have received increasing attention. TAMs influence the tumor development via immune escape and angiogenesis promotion and are

[收稿日期] 2024-04-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274188,82274148),中国博士后科学基金项目(2023M740637)

[第一作者] 郭美璇,在读硕士,从事中西医结合防治肿瘤的疾病研究,E-mail:meixuan_guo@163.com

[通信作者] *陆雯,在读博士,主治医师,从事消化系统肿瘤的临床与基础研究,E-mail:luwen67@sina.com;

*李力,博士,主任医师,硕士生导师,从事中医药防治结直肠癌的临床与基础研究,E-mail:lilifuzhou@126.com

associated with the prognosis of tumors. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely researched and applied in the treatment of cancers. Studies have discovered that TCM mainly exerts the therapeutic effects on CRC by inhibiting the proliferation, metastasis, and angiogenesis, promoting the apoptosis, and inducing autophagy of tumor cells and boosting the immune function. TCM as an effective treatment approach can regulate TAMs to inhibit tumor growth. Moreover, the active components and targets of TCM can be taken as new research directions of immunotherapy. This review describes TAMs and their roles in CRC progression and summarizes the molecular targets and mechanisms of different active components, compound prescriptions, and novel preparations of TCM against CRC, aiming to provide a mechanism reference for the clinical treatment of CRC with TCM and give new insights into the in-depth research on the prevention and treatment of CRC-related diseases with TCM.

[Keywords] colorectal cancer; tumor-associated macrophages; traditional Chinese medicine; research progress

结直肠癌(CRC),是由于结肠或直肠内细胞异常生长所致的恶性肿瘤疾病^[1],临床表现为排便习惯改变、便血等,可能会出现肠梗阻、腹部肿块等症状,甚至出现肝、肺等其他器官的转移病灶^[2]。据全球癌症数据统计,目前CRC发病率居全球第3位,死亡率居全球第2位^[1],其发病原因仍不清楚,大多数研究人员认为与肠道炎症引起的炎症微环境有关^[3]。巨噬细胞作为固有免疫细胞,参与溃疡性结肠炎的炎症反应,且在肿瘤中也发挥着重要作用^[4]。浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤组织内最丰富的免疫细胞之一^[5]。在CRC微环境中存在包括CRC细胞、TAMs和癌症相关成纤维细胞(CAF)在内的多种细胞成分^[6]。这些细胞会分泌集落刺激因子-1(CSF-1)、趋化因子配体2(CCL2)等细胞因子,把单核细胞招募到CRC微环境中,使其进一步分化为TAMs。研究表明,CRC的发生受到TAMs和基质细胞等的影响,而TAMs的可塑性依赖于肿瘤微环境(TME)中的转化信号^[5]。因此,TAMs可通过促进肿瘤血管生成^[7]、肿瘤细胞增殖^[8]、浸润与转移^[9]、促进免疫逃逸^[10]或抑制肿瘤发生发展^[11]等双向调节肿瘤进展。

中医古代典籍中未对CRC做出具体的病名描述,根据临床表现如黏液脓血便、大便性状改变、肛门坠胀等,可将其归类为“脏毒”“肠癖”等病,现代医学将其纳入“癌症”范畴。中医理论认为,其发病多因正气亏虚、饮食不节,或外邪侵袭所致,导致体内脏腑失调,湿热痰瘀在大肠及相关脏腑滞留,正邪相搏,久而积聚逐渐转化为癌症^[12]。正如“邪之所凑,其气必虚”所言,正气不足才是引发CRC的根本原因。中医药在治疗CRC方面具有明显优势,其治疗策略是遵循“扶正祛邪”的基本原则,旨在调理

肿瘤微环境,着重关注炎性、缺氧、酸性代谢等微环境因素的影响。这种干预方式不仅可以调节机体的免疫平衡、显著改善患者的生活质量^[13],且能够减轻肿瘤的病理反应,增强免疫力,改善愈后,降低复发率等^[14]。研究表明,中医药作为当前有效的治疗手段之一,不仅能够参与调节TAMs以抑制肿瘤的生长,而且其中的有效成分和作用靶点等可能成为免疫治疗的新的研究方向^[15]。因此,中医药调节TAMs或成为治疗CRC的重要途径。本文旨在从中医药参与调节TAMs以治疗CRC的机制出发,探索中医药调节巨噬细胞在治疗CRC中的潜在发展方向,为临床治疗及进一步研究提供理论支持。

1 TAMs

大量驻留在血液、组织和器官中的巨噬细胞通过自身稳态和吞噬功能维持着机体免疫系统平衡,同时参与修复外源性和内源性损伤,他们是生物体的第一道防线^[16]。巨噬细胞来源于单核细胞,他们或从骨髓进入血液,或迁移到人体各种组织如肝脏、脾脏和胃等成熟为巨噬细胞,在免疫防御和组织生长等方面扮演着重要的角色。作为TME中重要的组成部分,TAMs不仅能够通过释放炎症因子如白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以启动免疫反应,还可以发挥细胞毒活性来抑制肿瘤生长、参与肿瘤血管生成、转移及形成免疫抑制微环境等来促进肿瘤进展^[17]。TAMs与TME的信号调节密切相关,能够分化为具有高度可塑性的不同亚型(TME中TAMs的抗肿瘤与促肿瘤功能机制图见增强出版附加材料),经典活化巨噬细胞即M1型TAMs和交替活化巨噬细胞即M2型TAMs。M1型和M2型TAMs可以通过表面标记的变化,即巨噬细胞极化,来进行区分^[18]。M1型巨噬

细胞通常受到 γ 干扰素(IFN- γ)和TNF- α 等辅助性T细胞(Th)1因子或脂多糖(LPS)的识别和诱导作用,分泌炎症细胞因子如IL-12和TNF- α ,产生大量一氧化氮(NO)和活性氧(ROS),具有较强的抗肿瘤活性^[19]。相比之下,M2型巨噬细胞被IL-4和IL-13等Th2因子激活,分泌IL-10等抗炎细胞因子,表达丰富的精氨酸酶-1(Arg-1)、清道夫受体(CD163)甘露糖受体(CD206)等,进而发挥清除组织碎片、促进组织修复、促进血管生成和促进肿瘤形成与发展等功能^[18]。除了与细胞因子相关外,TAMs还与控制各种信号通路的特定基因表达密切相关^[20],信号通路如Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)、Janus酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等都在调控巨噬细胞过程中发挥着关键作用。TAMs的表型转化受到TME的影响且二者密切相关,表明TAMs有望成为肿瘤潜在的治疗靶点。

2 TAMs在CRC中的作用

研究表明,TAMs是癌细胞与其微环境相互作用的关键角色,在肿瘤发生和发展中具有双重潜能^[21]。在与CRC相关的TME中,各种免疫细胞相互作用,促进或抑制CRC的生长、侵袭和转移潜能,同时TAMs的相互转化也调节着CRC的TME。早期TAMs主要为M1型巨噬细胞,具有促进肿瘤免疫的抗肿瘤作用^[22];而随着肿瘤进展,TAMs逐渐转变为M2型巨噬细胞,具有免疫抑制和促进肿瘤生长的特性,同时也参与肿瘤血管生成等过程。在CRC及相关疾病中,TAMs不仅在肿瘤形成前的炎症环境与肿瘤免疫中发挥作用,而且过度活化的巨噬细胞会加重炎症损伤、促进肿瘤发生以及不良预后。除此之外,TAMs在CRC中不仅在肿瘤基质内提供结构支持、促进肿瘤细胞增殖^[23],且通过产生生长因子、细胞因子、趋化因子和其他细胞因子等促进肿瘤发生和肿瘤细胞的生长^[24]。TAMs能够通过分泌促血管生成因子包括血管内皮生长因子A(VEGF-A)、基质金属蛋白酶(MMP)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、TNF- α 、CCL2、CXC趋化因子(CXCL)8和CXCL12等促进肿瘤血管生成^[25];并通过影响肿瘤转移前准备、内浸、外浸和侵袭等过程促进肿瘤浸润与转移^[19]。此外,TAMs可表达抑制性受体配体,如程序性细胞死亡蛋白-1配体1(PD-L1)、细胞表面分子CD80/CD86和细胞死亡配体Fas或TNF相关凋亡诱导配体

(TRAIL)起到抑制免疫细胞的抗肿瘤作用^[26]。同时,TAMs还能通过产生趋化因子、细胞因子和酶等来形成免疫抑制微环境。一项关于卵巢癌的研究发现^[27],TAMs分泌的CCL2会招募调节性T细胞(Tregs),从而促进免疫抑制微环境的形成,加速肿瘤免疫逃逸^[28]。因此,通过调控TAMs或者将其从促肿瘤状态重编程到抗肿瘤状态是CRC治疗的一个潜在靶点。

3 中医药调控相关TAMs治疗CRC

已经有大量研究表明,中药复方和中药单体可以通过调节CRC及其相关疾病中TAMs的极化、招募、浸润和转移等过程,调控相关信号通路,有效地抑制CRC的发生和发展。

3.1 中药单体及有效成分

3.1.1 萜类化合物 丹参有活血祛瘀,通经止痛之功。丹参酮II_A是从中药丹参根中提取的萜类活性成分的主要单体之一,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤作用等作用^[29]。实验表明,丹参酮II_A能恢复RAW264.7巨噬细胞在LPS刺激后磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸-5-磷酸酶1蛋白(SHIP1)的下调水平,可以通过减少TNF- α 和IL-6抑制结肠癌细胞HCT116和HT-29的增殖^[30]。

葫芦素B是一种三萜类分子,提取自麝香瓜梗,具有多种抗肿瘤与转移的药理作用^[31]。实验研究发现,葫芦素B可降低M2巨噬细胞极化,抑制结肠癌细胞的增殖和迁移,其作用机制可能是通过抑制JAK2/STAT3信号通路,从而减少诱导的M2型巨噬细胞的数量进而增强机体抗肿瘤免疫力^[32]。

雷公藤内酯是源于中药雷公藤的一种萜类化合物,具有广泛的药理作用,包括但不限于抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗纤维化以及抗风湿等^[33]。研究表明,雷公藤内酯通过NF- κ B通路和细胞外信号调节蛋白激酶1、2轴,下调肿瘤源CXCL12的表达,减少TAMs的浸润,抑制CRC细胞增殖并诱导凋亡,还能够通过降低血管内皮生长因子的表达来抑制结肠癌细胞的迁移^[34]。

23-羟基白桦酸是五环三萜类化合物的一种,最初是从中药白头翁中分离得到的。作为白桦酸的衍生物,该化合物具有抗炎、抗肿瘤等多种效应作用^[35-36]。刘鹏^[37]的研究表明,23-羟基白桦酸能够通过促进TAMs M1型极化、抑制M2型极化抑制结肠癌细胞的生长,且有一定的选择性细胞增殖抑制作用,其调控机制可能与信号传导通路JAK/STAT3/NF- κ B/STAT1之间的相互作用有关。

3.1.2 黄酮类 黄酮类化合物的分子结构由2个同源或异源的黄酮基团聚合而成,具有多种药理作用,包括抗氧化、抗肿瘤、抗炎等^[38]。牡荆苷,或称牡荆素,是天然植物黄酮类化合物之一,广泛分布于金莲花、山楂叶等植物中,可发挥保护心脑血管、抗肿瘤、抗炎镇痛等多种作用^[38]。袁鑫等^[39]研究发现,牡荆苷除了体外直接促进肿瘤细胞凋亡外,也能体内调控肿瘤微环境中的TAMs。牡荆苷可以通过增加肿瘤组织中来源于M1型巨噬细胞的NO含量,促进TME中巨噬细胞M1极化从而发挥抗肿瘤作用^[40]。此外,慢性炎症可诱导宿主抗肿瘤免疫逐渐丧失,并促进恶性肿瘤的生长^[41]。炎症性肠病与肠炎相关性结肠癌(CAC)密切相关^[42]。研究表明,牡荆素能减轻氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的慢性结肠炎相关癌变,能使肿瘤组织中的NO含量增加,同时显著上调CAC小鼠结肠肿瘤组织中M1巨噬细胞的极化,抑制CAC疾病的进展^[43]。

槲皮素是一种广泛存在于植物中的黄酮醇类化合物,具有多种天然生物活性。以往研究表明,槲皮素可显著抑制肺癌、肝癌等多种肿瘤发展,主要通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭,并诱导肿瘤细胞凋亡等来发挥抗肿瘤作用^[44]。研究表明,CRC中巨噬细胞FAM198B基因表达上调与CRC细胞转移密切相关。槲皮素可通过抑制FAM198B基因的表达,使巨噬细胞的细胞活性降低,细胞周期延长,诱导血管生成能力降低,从而阻断FAM198B通过Smad2途径调节巨噬细胞M2型极化,延缓CRC进展^[45]。

3.1.3 生物碱类 生物碱是一类在植物中普遍存在的结构复杂、含氮的化合物,常作为多种中草药中的有效成分之一。季异喹啉衍生物小檗碱是自然界中存在的生物碱之一,被广泛应用于脏器损伤、心血管和代谢性疾病的症状缓解和治疗中。黄连提取物中的小檗碱参与机体抗炎、修复组织损伤、保护心脏等生理过程^[46]。有研究显示,中药单体化合物小檗碱可显著抑制皮下移植瘤生长,抑制肿瘤组织中TAMs的形成,发挥抗肿瘤的作用^[47]。何娜娜^[48]发现小檗碱可促进TAMs表型由M2型向M1型转化,抑制环氧化酶-2的表达,抑制肿瘤细胞增殖及促进细胞凋亡从而发挥抑制肠道肿瘤生长的作用。

环维黄杨星D是一种存在于黄杨科植物中小叶黄杨的生物活性物质,亦称黄杨碱。研究表明,

黄杨中的生物碱成分具有抑制癌细胞、抗心力衰竭、改善心肌缺血等生物活性^[49]。实验研究发现,黄杨碱能够逆转TAMs表型抑制细胞转移,并抑制共培养后TAMs迁移能力;并通过提高肿瘤微环境和脾脏中的巨噬细胞M1表型标志物表达水平,抑制M2表型标志物的表达来缓解慢性肠炎诱发的CRC^[50]。

3.1.4 多糖类 灵芝以其具有强化气血、安定神经、止咳平喘等功效而知名。灵芝多糖是来源于灵芝的主要活性成分,主要由 α -葡聚糖和 β -葡聚糖组成,具有抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等药理学作用^[51]。有研究表明,采用“一步成乳法”制备而成的灵芝多糖微乳,可通过干预TAMs M1极化的机制导致肿瘤细胞凋亡,提高以程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)为代表的免疫检查点抑制剂的免疫治疗,从而提高二者协同抗CRC的治疗效能^[52]。

从红花花瓣中提取的红花多糖是其中具有抗肿瘤和免疫调节作用的活性成分^[53]。有研究发现,红花多糖可显著抑制AOM/DSS诱导的CAC小鼠体内的疾病进展,其作用机制是通过激活NF- κ B信号通路从而激活巨噬细胞,并诱导TAMs向M1型极化,从而表现出抗肿瘤活性。

3.1.5 皂苷类 黄芪是甘肃的道地药材之一,黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分之一,具有多种药理作用包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤等^[54]。李玲等^[55]研究发现,黄芪甲苷能够有效抑制CRC肝转移,减少TAMs激活,其机制与调控外泌体介导的Jumonji结构域包含蛋白3/第27位的赖氨酸三甲基化的组蛋白H3/骨桥蛋白(JMJD3/H3K27me3/OPN)信号通路激活相关,进而抑制CRC肝转移,发挥抗肿瘤作用。

薯蓣皂苷是从牧野薯蓣根中提取的一种活性化合物。以往研究表明,薯蓣皂苷具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤等作用^[56]。有研究表明,在AOM/DSS诱导的CAC模型中,薯蓣皂苷可以减轻炎症,改善肠道屏障功能,降低肿瘤负荷,重塑免疫微环境,抑制CAC早期的炎症效应^[57]。且薯蓣皂苷在LPS或IL-4诱导的骨髓来源巨噬细胞模型中促进M1型巨噬细胞极化,同时抑制M2型巨噬细胞极化,诱导细胞凋亡。

3.1.6 酯类化合物 蟾毒灵是临床用药华蟾素的主要活性单体^[58],华蟾素注射液是由我国安徽省淮北市肿瘤科研协作组研制而成的二类新药,具有抗肿瘤、免疫促进、抗病毒作用^[59]。贾琳琳等^[60]的研究表明,乏氧结肠癌细胞所释放的乳酸可以诱导

M2型 TAMs的极化,而蟾毒灵则通过下调乳酸表达来抑制M2型 TAMs的极化,并在此基础上逆转结肠癌的耐药性。此外,唐东豪等^[61]已经从细胞层面证实,CRC细胞上清可以诱导M2型 TAMs的极化,然而蟾毒灵可以降低CRC细胞上清引起的M2型 TAMs极化,从而发挥了抗结肠癌耐药和抗上皮间质转化的作用。唐东豪等^[61]的研究表明,M2型巨噬细胞可以通过分泌IL-6使CRC细胞HCT116迁移和上皮间质转化,并促进Akt/PI3K通路磷酸化,而蟾毒灵能够抑制M2型巨噬细胞诱导的HCT116细胞中Akt/PI3K通路的磷酸化。

调控 TAMs 治疗 CRC 的中药单体化学结构和中药单体调控 TAMs 的作用机制见增强出版附加材料。

3.2 中药复方及其有效成分

3.2.1 益气健脾 参苓白术散是益气健脾,渗湿止泻的代表方剂之一。PD-1抑制剂替雷利珠单抗(TLzmab)治疗CRC过程中会出现肠道菌群失调和肿瘤免疫微环境失衡,导致治疗效果不佳或耐药。研究发现,参苓白术散可以通过促进TLzmab单抗的起效时间和抑瘤作用来发挥促进TLzmab治疗CRC疗效的作用,导致肿瘤免疫微环境中M1型巨噬细胞增加,M2型巨噬细胞和Treg细胞减少,从而发挥TLzmab的协同作用^[62-63]。

四君子汤擅长甘温和缓、益气补脾,有研究已经证实四君子汤对慢性病患者的免疫系统和肠胃系统有益^[64]。ZHOU等^[65]的实验表明,加味四君子汤通过刺激粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子增加脾脏中巨噬细胞的数量,对结肠癌的肝脏转移具有抑制作用。张欣悦等^[66]实验研究发现,加味四君子汤能通过下调TAMs CD68和CD206的表达,有效抑制小鼠CT26大肠癌移植瘤生长。

肠复方是湖南省肿瘤医院长期临床实践总结出的治疗大肠癌的专方,具有益气健脾、解毒抗癌之功^[67]。崔超宇等^[67]研究发现,肠复方可通过降低CCL2、IL-10 mRNA信号表达,降低其蛋白质表达水平,调节大肠癌肿瘤微环境,发挥抑制其增殖和转移作用。

复方肠泰为江苏省中西医结合医院研制的用于治疗CRC的验方,有益气健脾、扶正祛邪、清热解毒、消积散结之功。王建华^[68]通过研究发现,复方肠泰可以诱导结肠癌细胞发生自噬,产生的自噬体可以有效被巨噬细胞摄取,显著上调M1型 TAMs相

关分子的表达和转录,以及相关细胞因子的分泌等,从而产生抗CRC的作用。

3.2.2 清热祛湿 薏苡附子败酱散是具有温阳健脾、清热祛湿、破瘀散结等功效的治疗肠痈的代表方。柴妮等^[69]研究发现,薏苡附子败酱散可有效地改善菌群失调刺激磷酸化(p)-STAT3介导的M2巨噬细胞极化对于慢性炎症和腺瘤恶性转化的促进,抑制CRC细胞的增殖和浸润。

白头翁汤是治疗湿热毒邪停滞于肠腑的方剂,具有清热解毒凉血之功。已有临床实验表明白头翁汤在CRC的治疗中具有良好的疗效^[70-71]。马成勇等^[72]研究发现加味白头翁汤能够有效抑制CRC中通过巨噬细胞集落刺激因子1受体(CSF1R)进行的信号传导的活化,并进一步调节刺激干扰素基因/TANK结合激酶1信号(STING/TBK1)信号活化,从而诱导TAMs由M2型向M1型复极化。

仙连解毒方是程海波教授在长期临床实践基础上总结出的一种治疗CRC的有效验方,其主要功效包括清热化湿、健脾益气、祛瘀解毒等^[73-74]。有研究表明,仙连解毒方能够通过抑制JAK2/STAT3通路,下调MMP-2、MMP-9蛋白在肝转移灶内的表达,减少TME中TAMs的浸润来起到抑制CRC转移的作用^[75]。

3.2.3 补脾疏肝 痛泻要方具有疏肝健脾、祛湿止泻之功效^[76],现代临床多用于治疗溃疡性结肠炎等疾病,具有积极的抗炎、抗肿瘤作用^[77-78]。杨懿等^[78]的研究发现,痛泻要方可改善应激性结肠癌小鼠的抑郁样行为,并促进M2型 TAMs向M1型转化,同时调节慢性应激下小鼠肿瘤免疫微环境,从而抑制CRC的发展,且可能与其影响JAK/STAT信号通路的机制有关。

逍遥散具有疏肝解郁、调和肝脾之功。ZHAO等^[79]的研究表明,逍遥散对暴露于慢性束缚应激的CRC小鼠肝转移的发展具有抑制作用,这一作用与抑制血管生成、降低TAMs的募集以及下调转移相关基因的表达有关。

3.2.4 补肾解毒 补肾解毒方具有补肾解毒、理气散结的作用,是上海中医药大学附属曙光医院的经验方之一^[80],长期服用可显著抑制结肠癌远处转移、延长患者的生存期^[81]。刘静雯等^[82]通过体内实验研究发现,补肾解毒方可减少大肠癌肺转移,这一作用是通过抑制大肠癌皮下移植瘤C57BL/6小鼠模型中TAMs向M2型极化以实现,并促进肺转移组织中的肿瘤细胞凋亡,同时有效改善肿瘤缺氧

环境。另有体外研究表明,通过体外培养并诱导RAW264.7巨噬细胞证明补肾解毒方通过抑制TAMs向M2型极化,可重塑肿瘤微环境并抑制大肠癌晚期转移^[82]。

3.2.5 其他复方 薯蓣丸具有调节后天之气、补益气血阴阳不足等多种功效^[83]。近年已有研究表明,其抗肿瘤分子机制主要体现在抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移以及改善肿瘤微环境等方面^[84]。任凤梅等^[85]的研究表明,薯蓣丸可显著上调M1型TAMs相关细胞因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-12等的表达水平,下调M2型TAMs相关细胞因子Arg-1、EGF、TGF- β_1 的表达,能够抑制结肠癌原位移植瘤的生长。

四逆汤具有温中祛寒、回阳救逆之效。近年来,对四逆汤的动物实验研究大多集中于调节免疫-炎症反应、抗氧化应激等方面^[86]。CHEN等^[87]的研究发现,四逆汤抑制了CRC的肝转移并减轻了体内肝损伤,四逆汤通过抑制小鼠肿瘤进展和增强抗肿瘤免疫力发挥抗肿瘤活性,可用于预防和治疗CRC。

大黄廬虫丸具有祛瘀养阴补血的作用,已有研究表明大黄廬虫丸可被用于治疗炎症和癌症等多种疾病^[88]。CHEN等^[89]的研究发现,大黄廬虫丸通过抑制C57BL/6jCRC脾肝转移模型小鼠中CCL2介导的M2型TAMs和改善促纤维化肿瘤微环境,抑制了CRC的肝转移,减少了巨噬细胞的浸润,减轻了肿瘤小鼠肝脏中的M2极化^[90-91]。中药复方及配伍药对调控TAMs作用机制见增强出版附加材料。

3.3 中药制剂

3.3.1 抗肿瘤注射剂 华蟾素注射液原材料为中华大蟾蜍的阴干全皮,并通过水提醇沉工艺的制备而得以制成,具有解毒、消肿、止痛等功效^[59]。华蟾素已广泛用于包括CRC在内的癌症治疗和基础研究。已有研究表明,华蟾素在体外可以有效抑制结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,在体内可以有效抑制肿瘤转移,通过抑制上皮间质转化和抑制Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路激活得以实现^[92]。尚靖等^[93]通过实验表明,HCT116细胞可以诱导M2型巨噬细胞极化,而华蟾素可通过抑制M2型巨噬细胞极化,进而抑制M2型巨噬细胞介导的肿瘤转移。

3.3.2 中药纳米复合物 中药作为肿瘤免疫治疗的潜在调节剂已受到越来越多的关注^[94]。尤其是中医学历史悠久的辨证论治体系和“扶正祛邪”等治则中所蕴含的中医基础理论精神,与通过免疫治

疗恢复患者免疫系统、并清除癌细胞的机制高度契合^[95]。中医药中的许多经验方、中药单体和提取物等都被广泛应用于纳米制剂或颗粒中,从而调节全身免疫系统^[96]。中药提取物熊果酸(UA)是一种五环三萜类化合物,具有生物活性高、毒性低等优点。毛芊芊等^[97]通过简单的纳米沉淀法制备而成的一种自组装纳米药物(命名为LNT-UA),以熊果酸(UA)和香菇多糖(LNT)为原料,UA能诱导免疫原性细胞死亡(ICD),而LNT能进一步促进树突状细胞(DC)成熟,并使TAM从原发肿瘤的M2表型恢复到抗肿瘤的M1表型。通过实验研究发现,LNT-UA联合递送UA和LNT能有效重塑免疫抑制性TME,调动先天性免疫和适应性免疫,从而抑制CT26 CRC移植瘤模型小鼠的肿瘤进展。

微乳液是一种成分稳定的分散体系,其通常由烷烃或环烷烃等油相、水相或电解质溶液相、表面活性剂以及助表面活性剂4部分组成,由大小均一、粒径在10~100 nm的液滴构成。外观上看,微乳液往往呈透明或半透明的均一溶液^[98],主要应用于增强难溶性药物的稳定性和溶解度,以提升其生物利用度^[99]。有研究表明,灵芝多糖微乳(GLP-M)能够通过促进TAMs M1表型极化的机制,并促进PD-1抑制剂等免疫治疗,协同提高抗CRC的治疗效能。该实验研究证明,GLP-M所致的M1极化除能够直接导致肿瘤细胞死亡外,还能诱导肿瘤细胞凋亡。此研究表明,中药微乳剂型相比于传统的给药方式显著提高了难溶性中药提取物或单体的溶解度与生物利用度,以便更高效的发挥药物作用^[52]。

4 总结与展望

TAMs在CRC的发生和发展过程中发挥着至关重要的作用。M1型巨噬细胞通过释放炎症介质并激活T细胞产生Th1细胞毒反应,表现出促炎和抗肿瘤的活性。而M2型巨噬细胞则通过表达T细胞的免疫检查点配体(如PD-L1)以及释放抑制性细胞因子(如IL-10和TGF- β),参与免疫调节、血管生成,并促进肿瘤的生长。调控TAMs表型被认为是治疗CRC的一个潜在靶点。作为目前有效治疗手段之一,中医药能够调控TAMs诱导肿瘤细胞自噬凋亡,并抑制其增殖生长,且具备不良反应小、安全有效以及多靶点等优势。尽管目前已取得了一定成果,但中医药调控TAMs相关研究仍有提升空间:①实验研究不够深入:目前中医药作用机制的研究主要集中在巨噬细胞极化方面,关于是否影响巨噬细胞募集、浸润、转移等以及是否抑制肿瘤血管生

成等研究较少;②药对配伍研究较少:目前关于中医药调控 TAMs 的研究以中药单体、中药复方为主,因复方药物数量多、配对难,故针对药对配伍研究较少;③中药新型制剂研究较少:目前已有研究表明,纳米药物由于自身优势,可以解决肿瘤靶向问题并参与免疫协同作用,为肿瘤免疫疗法带来了希望^[100]。中药单体有望与纳米药物相结合制成中药新型纳米制剂更好的靶向精准治疗肿瘤。今后作为医药工作者的我们仍需要不断改进研究,探索更为深入的方向,从多个角度着手以优化 CRC 的治疗方案,降低疾病的危害。同时,深入研究中药在抗 CRC 方面的作用也具备至关重要的意义和价值。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] GONG Y, KANG J, WANG M, et al. The trends and hotspots of immunotherapy for metastatic colorectal cancer from 2013 to 2022: A bibliometric and visual analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2312599.
- [3] 柴仲秋,周冰,张静莎,等. 结直肠癌血瘀证肿瘤组织与正常组织差异表达蛋白比较[J]. *世界中医药*, 2022, 17(24): 3496-3500.
- [4] HOU S, ZHAO Y, CHEN J, et al. Tumor-associated macrophages in colorectal cancer metastasis: Molecular insights and translational perspectives [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 62.
- [5] 黄胜男,李芳芳,金丹. 结直肠癌肿瘤相关巨噬细胞研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(10): 940-945.
- [6] FRANZÈ E, MARAFINI I, TRONCONE E, et al. Interleukin-34 promotes tumorigenic signals for colon cancer cells [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 245.
- [7] ZHANG T, LIU L, LAI W, et al. Interaction with tumor-associated macrophages promotes PRL-3-induced invasion of colorectal cancer cells via MAPK pathway-induced EMT and NF- κ B signaling-induced angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 2790-2802.
- [8] QI J, HU Z, LIU S, et al. Comprehensively analyzed macrophage-regulated genes indicate that PSMA2 promotes colorectal cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 618902.
- [9] GAO X, ZHOU S, QIN Z, et al. Upregulation of HMGB1 in tumor-associated macrophages induced by tumor cell-derived lactate further promotes colorectal cancer progression [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 53.
- [10] QIU Y, CHEN T, HU R, et al. Next frontier in tumor immunotherapy: macrophage-mediated immune evasion [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 72.
- [11] NONAKA K, SAIO M, UMEMURA N, et al. Th1 polarization in the tumor microenvironment upregulates the myeloid-derived suppressor-like function of macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2021, 369: 104437.
- [12] 魏小曼,耿雪尘,李柳,等. 基于癌毒病机理论的结直肠癌全程防治体系构建[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 572-575.
- [13] 颜彬,周钱梅. 肿瘤相关巨噬细胞参与化疗耐药及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 193-202.
- [14] ZOU Y, WANG S, ZHANG H, et al. The triangular relationship between traditional Chinese medicines, intestinal flora, and colorectal cancer [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(2): 539-567.
- [15] 王欣妍,王烁,曹康迪,等. 从“微生物-脑-肠轴”谈中医“脑肠同治”防治结直肠癌[J]. *世界中医药*, 2023, 18(21): 3085-3089.
- [16] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: Nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [17] CHEN Y, SONG Y, DU W, et al. Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 78.
- [18] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51.
- [19] LU C, LIU Y, MIAO L, et al. Research progress on the role of tumor-associated macrophages in tumor development and their use as molecular targets (review) [J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(2): 11.
- [20] KONG X, GAO J. Macrophage polarization: A key event in the secondary phase of acute spinal cord injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 941-954.
- [21] HE Z, ZHANG S. Tumor-associated macrophages and their functional transformation in the hypoxic tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741305.
- [22] NATOLI M, HERZIG P, PISHALI BEJESTANI E, et al. Plinabulin, a distinct microtubule-targeting chemotherapy, promotes M1-like macrophage

- polarization and anti-tumor immunity[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 644608.
- [23] ZHONG Q, FANG Y, LAI Q, et al. CPEB3 inhibits epithelial-mesenchymal transition by disrupting the crosstalk between colorectal cancer cells and tumor-associated macrophages via IL-6R/STAT3 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 132.
- [24] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [25] GUO X, ZHANG H, HE C, et al. RUNX1 promotes angiogenesis in colorectal cancer by regulating the crosstalk between tumor cells and tumor associated macrophages[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 29.
- [26] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382.
- [27] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [28] WANG X, GAO Y, ZHANG X, et al. CD30L/CD30 signaling regulates the formation of the tumor immune microenvironment and inhibits intestinal tumor development of colitis-associated colon cancer in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106531.
- [29] MOON S, SHIN S, KIM S, et al. Role of *Salvia miltiorrhiza* for modulation of Th2-derived cytokines in the resolution of inflammation [J]. *Immune Netw*, 2011, 11(5): 288-298.
- [30] TU J, XING Y, GUO Y, et al. Tanshinone II_A ameliorates inflammatory microenvironment of colon cancer cells via repression of microRNA-155 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 353-361.
- [31] TAO B, WANG D, YANG S, et al. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation by regulating X-inactive specific transcript expression in tongue cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 651648.
- [32] ZHANG H, ZHAO B, WEI H, et al. Cucurbitacin B controls M2 macrophage polarization to suppresses metastasis via targeting JAK-2/STAT3 signalling pathway in colorectal cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114915.
- [33] ZENG L S, YANG P, QIN Y Y, et al. Pharmacological activity and clinical progress of Triptolide and its derivatives LLDT-8, PG490-88Na, and Minnelide: A narrative review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(21): 10181-10203.
- [34] JIANG X, CAO G, GAO G, et al. Triptolide decreases tumor-associated macrophages infiltration and M2 polarization to remodel colon cancer immune microenvironment via inhibiting tumor-derived CXCL12[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 193-204.
- [35] 向双丽. 23-羟基白桦酸抗DSS诱导的溃疡性结肠炎的作用与机制研究[D]. 遵义:遵义医科大学, 2023.
- [36] 王艺玮,徐盛涛,徐进宜. 五环三萜羽扇豆烷型天然产物抗肿瘤活性研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(4): 336-342, 347.
- [37] 刘鹏. 白头翁有效成分通过调控TAMs表型转化抗结肠癌作用机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.
- [38] 赵虹琇,梁江,郑茂东,等. 牡荆苷药物应用研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(8): 112-116.
- [39] 袁鑫,刘莹,梁健,等. 牡荆苷对结肠癌移植瘤小鼠TAMs/CD8⁺T细胞活性的调控作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6): 754-761.
- [40] 袁鑫. 牡荆苷促肿瘤相关巨噬细胞M1极化的抗肿瘤机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2022.
- [41] HUBER S, GAGLIANI N, ZENEWICZ L A, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine [J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263.
- [42] BOGACH J, POND G, ESKICIOGLU C, et al. Age-related survival differences in patients with inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A population-based cohort study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(12): 1957-1965.
- [43] CHEN Y, WANG B, YUAN X, et al. Vitexin prevents colitis-associated carcinogenesis in mice through regulating macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153489.
- [44] 徐瑞雪,王宇. 槲皮素抗肿瘤作用研究进展[J/OL]. *中成药*, 1-6 [2024-04-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230530.1600.002.html>.
- [45] 郑小小. 槲皮素通过FAM198B调控肿瘤相关巨噬细胞在结肠癌中的作用研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2023.
- [46] 陈美琳,李芝奇,范琦琦,等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [47] 李健,郝钰,张玉丽,等. 小檗碱对CT26皮下移植瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2011, 20(3): 203-206.
- [48] 何娜娜. 肿瘤相关巨噬细胞表型转化在小檗碱防治肠道肿瘤中的作用[D]. 天津:天津医科大学, 2021.
- [49] 王乐. 环维黄杨星D的检测及制备工艺研究[D]. 郑

- 州:河南大学,2020.
- [50] 胡高勇. 黄杨碱(CVB-D)调节肿瘤相关巨噬细胞抗结直肠癌转移分子机制研究[D]. 天津:天津中医药大学,2023.
- [51] 张玉坤,姚阳,杨宝学. 灵芝多糖的药理学研究进展[J]. 菌物研究,2024,22(1):22-38.
- [52] 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.
- [53] ZHAO Y, YAN B, WANG Z, et al. Natural polysaccharides with immunomodulatory activities[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020,20(2):96-106.
- [54] 赵小强,赵静,张浩波,等. 黄芪甲苷的提取、分离、纯化及其药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志,2022,37(6):711-716.
- [55] 李玲,季青,周晶. 黄芪甲苷调控外泌体介导的JMJD3/H3K27me3/OPN通路抗结直肠癌肝转移机制研究[J]. 上海中医药杂志,2023,57(11):42-49.
- [56] TAO X, YIN L, XU L, et al. Dioscin: A diverse acting natural compound with therapeutic potential in metabolic diseases, cancer, inflammation and infections [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137: 259-269.
- [57] XUN J, ZHOU S, LV Z, et al. Dioscin modulates macrophages polarization and MDSCs differentiation to inhibit tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109839.
- [58] CHENG C S, WANG J, CHEN J, et al. New therapeutic aspects of steroidal cardiac glycosides: The anticancer properties of Huachansu and its main active constituent Bufalin[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 92.
- [59] 龙思丹,安宸,蔡亚芳,等. 祛邪类抗肿瘤中药注射剂研究进展[J]. 中成药,2023,45(4):1205-1211.
- [60] 贾琳琳,汪红平,池华博文,等. 蟾毒灵通过抑制缺氧状态下的乳酸生成调节M2型巨噬细胞极化逆转结肠癌耐药[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(17):2492-2496.
- [61] 唐东豪,陈进宝,贾琳琳,等. 蟾毒灵抑制M2型巨噬细胞介导的结直肠癌迁移和上皮间质转化[J]. 安徽医科大学学报,2024,59(2):310-315.
- [62] 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.
- [63] DENG X, ZHANG C, YANG Y, et al. Shenling Baizhu decoction (SLBZD) may play a synergistic role of tirelizumab in the treatment of colorectal cancer by influencing the imbalance of colon flora and Tumor microenvironment[J]. *J Cancer*, 2024, 15(1): 30-40.
- [64] 蔡骏,王华,周胜,等. 四君子汤联合肠内营养对胃癌手术患者T细胞亚群及营养状况影响的随机对照研究[J]. 中西医结合学报,2008,6(1):37-40.
- [65] ZHOU J Y, CHEN M, WU C E, et al. The modified Si-Jun-Zi decoction attenuates colon cancer liver metastasis by increasing macrophage cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 86.
- [66] 张欣悦,钟融,崔洪蛟,等. 加味四君子汤对小鼠CT26大肠癌移植瘤的抑制作用及肿瘤相关巨噬细胞CD68、CD206蛋白表达的影响[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(2):61-65.
- [67] 崔超宇,梁慧,章慧,等. 肠复方对肠癌肿瘤相关巨噬细胞及趋化因子2、白介素10表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(9):1021-1028.
- [68] 王建华. 复方肠泰诱导结肠癌细胞自噬促进肿瘤相关巨噬细胞极化的机制研究[D]. 南京:南京医科大学,2018.
- [69] CHAI N, XIONG Y, ZHANG Y, et al. YYFZBJS inhibits colorectal tumorigenesis by remodeling gut microbiota and influence on M2 macrophage polarization in vivo and in vitro[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11):5338-5357.
- [70] 杨娜娜,吴迪,胡扬,等. 中药方剂白头翁汤历史沿革及研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(12):146-152.
- [71] 熊礼凤,孙杭. 白头翁汤加味联合化疗治疗湿热蕴结型晚期结直肠癌临床观察[J]. 浙江中医杂志,2021,56(7):509.
- [72] 马成勇,张宝云,邓蓓蕾,等. 从CSF1R/STING/TBK1信号调控肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)表型极化探究加味白头翁汤治疗结直肠癌的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(17):96-108.
- [73] 魏小曼,李柳,程海波. 结直肠癌前病变中医病机探讨[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(3):348-351.
- [74] 李维忠,程海波. 基于癌毒病机理论的结直肠腺瘤分期辨治[J]. 中华中医药杂志,2021,36(6):3373-3376.
- [75] 范蓉,程海波,许惠琴,等. 仙连解毒方抑制结肠癌肝转移的作用及机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(9):5109-5113.
- [76] 刘思鸿,侯酉娟,李莎莎,等. 痛泻要方方义及应用古今演变分析[J]. 河北中医,2018,40(9):1415-1418.
- [77] 李泽伦,许二平,王晓鸽. 痛泻要方调节腹泻型肠易激综合征内脏高敏感作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(6):120-125.
- [78] 杨懿,胡艳娥,黄渝清,等. 痛泻要方调控慢性应激下肿瘤相关巨噬细胞极化对结直肠癌的影响[J]. 中国

- 中药杂志, 2023, 48(22): 6142-6153.
- [79] ZHAO L, ZHU X, NI Y, et al. Xiaoyaosan, a traditional Chinese medicine, inhibits the chronic restraint stress-induced liver metastasis of colon cancer in vivo[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1085-1091.
- [80] 刘静雯, 王瑜, 冯媛媛, 等. 补肾解毒方调控肿瘤相关巨噬细胞M2极化对大肠癌转移的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(17): 60-66.
- [81] JIA R, LIU N, CAI G, et al. Effect of PRM1201 combined with adjuvant chemotherapy on preventing recurrence and metastasis of stage III colon cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 618793.
- [82] 刘静雯, 王瑜, 贾茹, 等. 补肾解毒方抑制肿瘤相关巨噬细胞激活介导的大肠癌转移的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 1231-1235.
- [83] 黄彬, 张红星, 蒋曼君. 对《金匱要略》薯蕷丸方证的认识[J]. *广西中医药大学学报*, 2018, 21(4): 55-58.
- [84] 朱燃培, 刘梦雅, 郑玉玲. 薯蕷丸抗肿瘤的作用机制和临床研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 125-128.
- [85] 任凤梅, 杨超, 曾晶晶, 等. 薯蕷丸调控M1/M2型肿瘤相关巨噬细胞极化抗大肠癌进展的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 20-26.
- [86] 许云姣, 吴文笛, 蔡悦青, 等. 四逆汤研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(9): 86-88.
- [87] CHEN J, ZHENG X, XU G, et al. Sini decoction inhibits tumor progression and enhances the anti-tumor immune response in a murine model of colon cancer [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(14): 2517-2526.
- [88] 黄露, 李品桦, 吴铁雄, 等. 大黄蛭虫丸在肝脏疾病中的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(5): 364-369.
- [89] CHEN C, YAO X, XU Y, et al. Dahuang Zhechong pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111878.
- [90] 柴妮. 薏苡附子败酱散对炎症相关性结肠癌的作用及机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [91] 杜利莉, 王钢, 梁研, 等. 黄芪-莪术-重楼配伍调控巨噬细胞极化对结肠癌细胞增殖、迁移影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(2): 137-144.
- [92] WANG J, CAI H, LIU Q, et al. Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 703-718.
- [93] 尚靖, 王云, 陈进宝, 等. 华蟾素通过调控M2型巨噬细胞极化抑制结肠癌转移[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(2): 224-229.
- [94] DENG L J, QI M, LI N, et al. Natural products and their derivatives: Promising modulators of tumor immunotherapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(2): 493-508.
- [95] 陈雪, 何善泉, 李卫东. 基于结肠癌发病机制的中医药防治效应靶点[J]. *世界中医药*, 2023, 18(21): 3118-3124.
- [96] 白姣姣, 阿丽亚·依拉木, 阿布都艾则孜·艾尔肯, 等. 中药复方及单体治疗结肠癌药效与机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4): 246-252.
- [97] MAO Q, MIN J, ZENG R, et al. Self-assembled traditional Chinese nanomedicine modulating tumor immunosuppressive microenvironment for colorectal cancer immunotherapy [J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6088-6105.
- [98] 王瑜, 张守磊, 吕天明, 等. 推荐一个无机合成综合实验[J]. *大学化学*, 2024, 39(7): 316-321.
- [99] SABJAN K B, MUNAWAR S M, RAJENDIRAN D, et al. Nanoemulsion as oral drug delivery-a review[J]. *Curr Drug Res Rev*, 2020, 12(1): 4-15.
- [100] JIN Y, HUANG Y, REN H, et al. Nano-enhanced immunotherapy: Targeting the immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2024, 305: 122463.

[责任编辑 王鑫]