

黄芪甲苷调控免疫细胞抗肿瘤作用机制研究进展

王成志¹,刘一帆¹,张晓青²,赵戈蕾¹,刘培民¹,李东东¹

(1. 河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;2. 郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

摘要:黄芪是我国传统的补虚药物之一,现代临床中常应用黄芪与多味中药配伍用于抗肿瘤治疗,疗效确切。现代药理学显示,黄芪的活性成分主要有多糖类、皂苷类以及黄酮类三大类,而作为皂苷类的黄芪甲苷是评价黄芪质量的主要指标和发挥药效的重要物质基础,其被证实具有调节免疫和抗肿瘤等药理作用。大量研究证实,黄芪甲苷通过调节肿瘤免疫微环境中巨噬细胞、T淋巴细胞、调节性T细胞、树突状细胞以及自然杀伤细胞等免疫细胞,提高免疫细胞的功能、活性以及相关细胞因子的分泌和表达,增强免疫应答能力,扭转免疫抑制状态,从而提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤和消灭能力,更好地发挥抗肿瘤作用。通过收集近年来黄芪甲苷抗肿瘤治疗的相关研究,从黄芪甲苷调节免疫细胞以发挥抗肿瘤作用的具体机制方面进行论述,以期为研究黄芪及黄芪甲苷相关的新型临床抗肿瘤药物提供新的理论依据,提高中医药在抗肿瘤综合治疗方面的应用度和有效性。

关键词:黄芪甲苷;免疫细胞;抗肿瘤;研究进展

中图分类号:R285

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)11-0145-06

Research Progress on Mechanism of Astragaloside IV Regulating Anti-Tumor Action of Immune Cells

WANG Chengzhi¹, LIU Yifan¹, ZHANG Xiaoqing², ZHAO Gelei¹, LIU Peimin¹, LI Dongdong¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

Abstract: Huangqi (Astragali Radix) is one of the traditional deficiency tonic drugs in our country. The combination of Huangqi (Astragali Radix) and many Chinese drugs is often used in modern clinical treatment for anti-tumor treatment. Modern pharmacology shows that the active ingredients of Huangqi (Astragali Radix) mainly include polysaccharides, saponins and flavonoids. As a saponin, astragaloside IV is the main index to evaluate the quality of Huangqi (Astragali Radix) and the important material basis to play the drug effect. It has been proved to have pharmacological effects such as regulating immunity and anti-tumor. A large number of studies have confirmed that astragaloside IV can improve the function and activity of immune cells and the secretion and expressions of related cytokines by regulating macrophages, T lymphocytes, regulatory T cells, dendritic cells, natural killer cells and other immune cells in the tumor immune microenvironment, enhance the immune response ability and reverse the state of immunosuppression. Therefore, it can improve the ability of immune cells to kill and destroy tumor cells, and play a better anti-tumor role. By collecting the relevant researches on anti-tumor therapy of astragaloside IV in recent years, this paper discussed the specific mechanism of astragaloside IV regulating immune cells to exert anti-tumor effects, in order to provide a new theoretical basis for the study of novel clinical anti-tumor drugs related to astragaloside IV, and improve the application and effectiveness of traditional Chinese medicine in anti-tumor comprehensive therapy.

Keywords: astragaloside IV; immune cells; anti-tumor; research progress

基金项目:国家自然科学基金项目(82204981);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145);河南省中医药科学研究专项(2021JDZX2002,20-21ZY2115);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ08,2023BSJJ02);河南省中医药大学研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057)

作者简介:王成志(1998-),男,河南驻马店人,硕士在读,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。

通讯作者:刘培民(1973-),男,山东枣庄人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。E-mail: lpm202302@163.com。

李东东(1989-),男,河南开封人,主治医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。

E-mail: dongdongli2018@126.com。

作为目前全球死亡主要原因之一,癌症已成为一个重大的公共卫生问题,同时也是提高人类预期寿命的最大障碍^[1]。预计2020年全球新增癌症病例约1930万例,癌症死亡病例约1000万例,2040年全球新增癌症病例超2840万例,比2020年的数据增加约47%^[2]。如今,全球癌症负担日益加重,寻求一种有效的治疗方法来遏制癌症的发生与扩散已迫在眉睫^[3]。癌症的发生发展与多种因素相关,其中与肿瘤免疫微环境(Tumor immune microenvironment, TIME)关系最为密切,其主要由固有免疫细胞、适应性免疫细胞以及相关细胞因子等构成,它们之间相互作用,维持TIME稳态平衡,为肿瘤的发生、发展、侵袭和转移提供了必要的物质基础^[4]。随着现代免疫学和医学技术的进步,免疫治疗已成为目前肿瘤治疗研究领域中的一大热点。肿瘤免疫治疗不同于以往的肿瘤治疗手段,其作用靶点是机体的免疫细胞,通过动员人体自身免疫系统,增强抗肿瘤免疫力,以达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的。目前的肿瘤免疫疗法主要包括免疫检查点治疗、免疫细胞过继疗法和肿瘤疫苗等^[5]。祖国医学认为肿瘤的形成是由于机体正气亏虚,脏腑功能失调,使得气滞血瘀、痰积毒郁、热毒蕴结,最终形成肿块^[6]。《素问·通评虚实论篇》有言:“邪气盛则实,精气夺则虚”,由此祖国医学确立了抗肿瘤治疗要坚持“扶正祛邪”的根本大法,即通过运用补气生血、益气生津、调整阴阳等治法来提高机体正气,增强机体的抵御外邪侵袭的能力,提高机体免疫力,实现抗肿瘤治疗的有效性^[7]。中医药在调节机体免疫细胞功能方面具有不可替代的作用,大量研究发现,黄芪可以通过调节肿瘤免疫微环境中的免疫细胞,来增强机体免疫应答能力,提高对肿瘤细胞的杀伤作用,抑制肿瘤细胞的生长和侵袭^[8]。

1 黄芪甲苷概述及药理作用

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 和膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根^[9],其性味甘而微温,归肺、脾两经,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓和敛疮生肌的功效。黄芪首见于《神农本草经》:“味甘,微温。主痈疽,久败疮,排脓,止痛,大风癰疾,五痔,鼠痿,补虚,小儿百病”^[10]。明《本草纲目》记载:“耆长也,黄芪色黄,为补者之长,故名”。《长沙药解》谓黄芪“味甘,气平,入足阳明胃、手太阴肺经脉”“医黄汗血痹之证,疗皮水风湿之疾,历节肿痛最效,虚劳里急更良”^[11]。有研究证实,黄芪具有调节免疫功能、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗炎以及保护心血管功能等药理作用^[12]。现代药理学显示,黄芪的活性成分主要有多糖类、皂苷类以及黄酮类三大类,其中皂苷类又分为黄芪苷 I、黄芪苷 II、黄芪苷 IV,而生物活性最好的是黄芪苷 IV,即为黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)。AS-IV有“超级黄芪多糖”之称,具有抗炎、抗肿瘤、抗细胞凋亡以及调节免疫等药理作用^[13],其对于肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等^[14-18]均有较好的抑制作用。研究证实,AS-IV具有安全性高、多靶点、药理作用广泛等优势,其可以通过调节机体多种免疫细胞,优化肿瘤免疫微环境,纠正免疫抑制状态,提高机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用,从而抑制肿瘤生长和转移。

2 黄芪甲苷调控免疫细胞发挥抗肿瘤作用

大量研究发现,AS-IV可以通过某些特定的信号通路来

调控肿瘤免疫微环境中的巨噬细胞(Macrophage, M)、树突状细胞(Dendritic cells, DCs)、T 淋巴细胞、调节 T 细胞(Regulatory T cell, Treg)以及自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)等免疫细胞,同时调节某些肿瘤相关细胞因子的表达水平,改善和优化肿瘤免疫微环境,扭转机体免疫抑制状态,增强肿瘤患者免疫应答能力,提高对肿瘤细胞的杀伤能力,抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。见插页XXX图1、表1。

表1 AS-IV调节免疫细胞及其作用机制总结		
细胞名称	调节免疫细胞作用机制	参考文献
巨噬细胞	直接增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬杀伤能力	[24]
	诱导 CD16、CD32 表达,提高 IL-1 β 、IL-1 和 TNF- α 水平促进 M1 巨噬细胞极化	
	诱导 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化,诱导 CT26 细胞凋亡	[25]
	减少 TGF- β 、IL-10 和 VEGFA 产生,增加 IFN- γ 、IL-12 和 TNF- α 表达	
	抑制 M2 巨噬细胞极化	[26]
	抑制 M2-CM 诱导的非小细胞肺癌细胞 A549 和 H1299 的侵袭和迁移	
	抑制 HMGB1/TLR4 信号通路,降低 M2 巨噬细胞表达水平,抑制 M2 极化	[27]
	通过 TLR4/NF- κ B/STAT3 信号通路,抑制 M2 细胞极化	[28]
T 淋巴细胞	提高 miR-29c 的表达,抑制 B7-H3 表达,激活 T 细胞活性	[33]
	增加 T 淋巴细胞增殖及病原体抗体生成,从而提高 T 淋巴细胞的免疫能力	[34]
	通过阻断 PKC- α -ERK1/2-NF- κ B 信号通路,提高 CTL 细胞表达	[35]
	下调 mCTLA-4 和 sCTLA-4 表达,提高 CD8 ⁺ T 细胞水平	[36]
调节性 T 细胞	逆转 CTLA-4 介导的肺癌免疫逃逸	
	拮抗高迁移率族蛋白 B1 对 Treg 细胞抑制效应,扭转免疫抑制状态	[43]
	下调 Treg 细胞比例,恢复 T 细胞免疫应答	[44]
树突状细胞	阻断 PKC- α -ERK1/2-NF- κ B 信号通路,抑制 Treg 细胞的表达水平	[45]
	增强 DC 细胞表面 MHC 和共刺激因子表达	[47]
	促进 IL-2 和 IL-6 的分泌,增强 DC 细胞的抗原递呈能力	
自然杀伤细胞	增强环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的 NK 细胞活性	[50]
	提高 IL-2、IFN- γ 水平,提高 NK 细胞杀伤作用	

2.1 巨噬细胞(M) 巨噬细胞是一类具备多功能异质性的先天免疫细胞^[19],其主要来自胎儿的卵黄囊和肝脏,并在一定条件下广泛迁移至机体各类组织中,被视为组织器官的重要组成部分。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associate macrophage, TAM)在不同微环境及不同信号分子作用下可极化为两种亚型,即 M1 型和 M2 型^[20]。M1 型巨噬细胞主要参与抗感染及抗肿瘤免疫应答过程^[21],其主要是由辅助型 T 细胞 1(T helper 1 cell, Th1)细胞因子干扰素 γ (Interferongamma, IFN- γ)、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF)

等诱导产生,其主要功能是杀死肿瘤细胞,清除病原微生物^[22]。M1型巨噬细胞能够分泌大量促炎细胞因子如IL-1、IL-12和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)等,以及一些趋化因子如CCL2、CXCL8、和CXCL16等,对于杀死外来病原微生物和肿瘤细胞具有积极的作用。而M2型巨噬细胞则是由辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)和GM-CSF等刺激分化而来,其在特定条件下可以产生大量的抗炎细胞因子,如IL-4、IL-10、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)以及高表达的CD206、CD204、精氨酸酶1(Arginase-1, Arg-1)和CXCL8等,具有一定的免疫抑制活性^[23]。由此看来,增加M1巨噬细胞的数量、增强其活性和细胞因子表达水平以及降低M2巨噬细胞的数量、抑制其功能和活性、促进TAMs向M1型巨噬细胞极化,是提高巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬杀伤能力,抑制肿瘤细胞生长和转移的关键所在。

王莉新等^[24]研究发现,AS-IV可以直接增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬杀伤能力,也可以通过增加巨噬细胞STAT1磷酸化水平,诱导CD16、CD32高表达水平,同时提高IL-1 β 、IL-1和TNF- α 表达水平,促进M1型巨噬细胞极化,从而发挥抗肿瘤作用。LIU F等^[25]研究发现,AS-IV通过诱导M2巨噬细胞向M1巨噬细胞极化,在体外诱导结直肠癌CT26细胞凋亡,抑制其生长和侵袭。同时,AS-IV还可减少TGF- β 、IL-10和VEGFA等抗炎因子的产生,增加IFN- γ 、IL-12和TNF- α 等促炎因子的产生,从而通过相关的信号通路来发挥巨噬细胞的抗肿瘤作用。XU F等^[26]研究发现AS-IV能抑制M2巨噬细胞极化,并且体外实验证明,AS-IV能抑制M2-CM诱导的非小细胞肺癌细胞A549和H1299的侵袭,迁移和血管生成。WANG X等^[27]研究发现,AS-IV通过抑制HMGB1/TLR4信号通路来降低M2巨噬细胞的表达水平,抑制M2巨噬细胞的极化,从而降低卵巢癌SKOV3细胞中CD206、CCL24、PPRA γ 、Arg-1和IL-10的表达,实现抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移的有效性。MIN L等^[28]研究发现,AS-IV通过TLR4/NF- κ B/STAT3信号通路,来抑制M2巨噬细胞极化,降低M2巨噬细胞的数量和活性,从而抑制肝癌肿瘤细胞的生长和侵袭。因此,AS-IV可以直接增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬和杀伤能力,或通过特定的信号通路来抑制M2巨噬细胞极化、降低其活性和相关细胞因子表达水平,或通过促进M1型巨噬细胞极化、提高其相关细胞因子的表达水平,来实现对肺癌、肝癌、结肠癌以及卵巢癌等肿瘤细胞的抑制和杀伤作用。

2.2 T淋巴细胞 T淋巴细胞是免疫系统中重要的淋巴细胞,其起源于胸腺,在外周淋巴器官中分化发育并成熟。成熟后的T淋巴细胞根据功能不同主要分为Th1和Th2两个细胞亚群。Th1细胞又称为炎症性T细胞,分泌TNF- α 、IFN- γ 、IL-2等因子来增强免疫能力^[29]。Th2细胞作为体液免疫相关细胞,能够产生IL-4、IL-5和IL-10等刺激B淋巴细胞增殖分化为浆细胞,参与诱导特异性抗体的生成,发挥体液免疫作用^[30]。T淋巴细胞是机体适应性免疫应答的主要效应细胞,其主要职责是识别和清除外来病原体以及肿瘤细胞,并能够维持特定的免疫记忆。另外,肿瘤组织中CD8⁺T淋巴细胞受抗原刺激后,肿瘤微环境中的IL-2促进其分化成细胞毒性T细胞(Cytotoxic lymphocyte, CTL),并进入到肿瘤微环境中,

CTL细胞可直接杀死肿瘤细胞,也可产生IFN- γ 来杀伤肿瘤细胞^[31]。

B7-H3是通过控制T细胞的共刺激和共抑制来调节免疫应答的一种蛋白质,在许多癌症中都有过表达^[32]。WANG S等^[33]研究发现,AS-IV可以通过提高miR-29c的表达水平来抑制B7-H3的表达,激活T淋巴细胞的活性,扭转免疫抑制状态,恢复免疫应答能力,从而达到抑制结肠癌肿瘤细胞生长的作用。WANG Y P等^[34]研究发现,AS-IV在体内外实验中均可以增加T淋巴细胞增殖以及病原体抗体生成,从而提高T淋巴细胞的免疫能力,抑制肿瘤细胞生长和转移。ZHANG A等^[35]研究发现,AS-IV通过阻断PKC- α -ERK1/2-NF- κ B信号通路,提高CTL细胞的表达水平,从而抑制人肺癌A549细胞的迁移和侵袭。姜怡等^[36]研究发现,AS-IV可以逆转细胞毒性T细胞相关蛋白-4(Cytotoxic T lymphocyte associate protein-4, CTLA-4)介导的肺癌免疫逃逸,同时下调共培养体系中mCTLA-4和sCTLA-4的表达,从而提高CD8⁺T细胞水平,发挥抑制肺癌生长和转移的作用。综上所述,AS-IV可以通过促进T淋巴细胞的增殖、增强其活性、促进其相关细胞因子表达以及提高CTL细胞的表达水平和活性,来增强机体适应性免疫应答能力,从而提高抑制肿瘤细胞生长、侵袭和迁移的作用。

2.3 Treg细胞 在机体正常发育过程中,Treg细胞主要来源于胸腺中的CD4⁺T细胞前体^[37]。目前已经发现的Treg亚群有多种,其中研究较多的是CD4⁺CD25⁺Treg^[38]。根据来源的不同,有学者将Treg细胞分为天然性Treg(Natural regulatory T cell, nTreg)和诱导性Treg(Inducible regulatory T cell, iTreg)。nTreg由胸腺在特定条件下发育而来的,而iTreg则主要是由T淋巴细胞在受到相关抗原及外来微生物刺激后而分化产生的^[39]。Treg本质上具有显著的免疫抑制作用,它是一类表达叉头框蛋白P3、CD25、CD4细胞表型的T细胞亚群,可以通过影响抗原呈递细胞(Antigen-presenting cell, APC)及树突状细胞(Dendritic cell, DC)降低抗原识别的敏感性^[40]。另外还可以持续表达糖皮质激素诱导的TNF受体家族相关蛋白及CTLA-4,直接抑制效应T细胞的活性^[41-42]。因此,降低Tregs的数量和表达、抑制其活性和功能,能够维持机体正常的免疫功能,实现对肿瘤细胞的免疫杀伤作用。

黄立锋等^[43]通过研究晚期炎症介质高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)在体内对小鼠Treg细胞免疫表型的影响,发现AS-IV可针对性拮抗HMGB1对Treg细胞免疫功能的抑制效应,扭转免疫抑制状态,使T细胞发挥正常的免疫功能。CHENG X D等^[44]研究发现,AS-IV可以下调Treg细胞的比例,恢复T细胞正常的免疫应答,从而增强抗肿瘤免疫反应。ZHANG A L等^[35]研究证明,AS-IV通过阻断PKC- α -ERK1/2-NF- κ B信号通路,来抑制Treg细胞的表达,从而维持机体正常的免疫功能,抑制肿瘤细胞生长和迁移。由此可知,AS-IV可以通过某些特定的信号通路降低Treg细胞数量、抑制其功能和活性,从而扭转免疫抑制状态,恢复T细胞正常的免疫应答能力,实现对肿瘤细胞的免疫杀伤作用。

2.4 其他免疫细胞 DC细胞源自骨髓CD34⁺造血干细胞,在骨髓中,造血干细胞产生共同的髓系及淋巴系前体,最后分别

经刺激分化为经典 DC 细胞和浆细胞样 DC 细胞,分化的经典 DC 细胞人体内多以未成熟状态存在,需要信号刺激才得以成熟,而成熟后的 DC 细胞遍布机体任何组织^[45]。DC 细胞作为目前已知功能最强的抗原递呈细胞,主要参与各类抗原的处理,同时还起到免疫监视及部分吞噬作用,是机体免疫应答的关键细胞,对于先天性和适应性免疫之间的差距有很大的弥补作用。未成熟 DC 细胞对各类抗原具有极强的吞噬杀伤作用,其识别病原微生物后可以直接摄入抗原,经刺激后分化成熟,进而诱导机体免疫应答反应;而成熟 DC 细胞主要诱导初始 T 细胞成为对应的效应 T 细胞,同时增强 DC 细胞的抗原提呈能力,从而参与机体正常的免疫应答反应^[46]。LIN L 等^[47]研究发现,无论是单独使用还是与 β -榄香烯合用,AS-IV 都能增强 DC 细胞表面组织相容性复合体(Major histocompatibility complex,MHC)和免疫共刺激因子的表达,并促进 IL-2 和 IL-6 的分泌,从而增强 DC 细胞的抗原递呈能力,并诱导 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫应答反应。

自然杀伤细胞(NK 细胞)由骨髓造血干细胞发育而来,是固有免疫系统的重要组成部分,主要存在于外周血中(占外周血淋巴细胞总数的 5%~15%),也存在于人类的肝脏、脾脏、肺脏、骨髓、淋巴结中^[48]。其作为淋巴细胞家族的重要成员之一,不受高分辨抗原特异性控制,可以快速识别并清除肿瘤细胞和病毒细胞,是机体抵御病毒感染和恶性肿瘤的重要基础,其数量的多少、功能的强弱和活性的高低,对于机体杀灭肿瘤细胞具有很大的影响作用^[49]。胡逸中等^[50]研究证实,AS-IV 能明显增强环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的 NK 细胞活性,提高血清 IL-2、IFN- γ 水平,从而增强机体的免疫功能,提高 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。综上所述,AS-IV 可以增强 DC 细胞相关细胞因子的表达,增强免疫抑制小鼠的 NK 细胞活性,并诱导相关细胞因子的分泌和表达,从而增强机体的免疫功能,达到抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和迁移的目的。

3 总结与展望

黄芪在我国已有 2000 多年的药用历史,其作为预防和治理人类面临的几大危险疾病的中草药之一,在临床上对于肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌及乳腺癌等在内的多种肿瘤均具有显著的治疗效果。而 AS-IV 作为评价黄芪质量的主要指标和影响其功能发挥的基础物质,具有显著的调节免疫以及抗肿瘤等药理作用。本文归纳总结了 AS-IV 在调节免疫细胞与抗肿瘤治疗方面的研究成果,然而还面临一些问题:①AS-IV 分子结构复杂,其提取、分离和纯化仍是当前不可回避的难题,有待进一步解决;②现有关于 AS-IV 抗肿瘤作用的研究基本都停留在体外细胞实验阶段,且大多数为小样本研究,今后应在加强大规模的随机对照研究的同时还要开展更多的体内实验研究,着眼于提高相关实验研究的临床应用性;③由于 NK 及 DC 细胞独特地发挥免疫应答作用的机制,加上决定它们活性的基因图谱、肿瘤细胞的生物学特性以及肿瘤微环境中不同免疫细胞之间复杂的相互作用关系等诸多因素的存在,导致了目前关于 AS-IV 调控 NK 及 DC 细胞的研究较少,有待开展进一步的深入研究;④尽管 AS-IV 可以通过调节免疫细胞来增强机体的免疫功能,然而肿瘤微环境是由多种不同介质和细胞相互作用的一个稳态环境,调节免疫细胞并不一定是 AS-IV 发挥抗肿瘤作用的中心环节。笔者认为,未来 AS-IV 的相关研究应以

临床应用为导向,将有效成分与先进制药技术结合起来,提高药物的利用度和靶向性,以更好地将黄芪单味及有效成分开发成天然免疫抑制剂,在提高肿瘤患者的生命周期和生存质量的同时,扩大中医药在抗肿瘤治疗过程中的影响力。

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] SINGH D, SAINI A, SINGH R, et al. Galangin, as a potential anti-cancer agent [J]. Rev Bras De Farmacogn, 2022, 32(3): 331-343.
- [3] SUN M Y, YE Y, XIAO L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg3 (Review)[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3): 507-518.
- [4] ALBINI A, MAGNANI E, NOONAN D M. The tumor microenvironment: biology of a complex cellular and tissue society[J]. Q J Nucl Med Mol Imag Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc OF, 2010, 54(3): 244-248.
- [5] 胡绍雯, 朱惠芳. NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(6): 1318-1325.
- [6] 李佳鑫, 王冰, 于淼. 基于“扶正祛邪”治则的中药抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5751-5757.
- [7] 王财东, 陈玉, 苟涛, 等. 中医药基于“扶正祛邪”理论调节自噬防治恶性肿瘤研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 190-195.
- [8] KERKAR S P, RESTIFO N P. Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2012, 72(13): 3125-3130.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:315.
- [10] 吴普. 神农本草经[M]. 长春:时代文艺出版社, 2008: 47.
- [11] 黄元御. 长沙药解[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017: 87-88.
- [12] 张梅霞, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [13] 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]. 华西药学期刊, 2022, 37(6): 711-716.
- [14] 杨晶源, 王立宏, 王利. 黄芪甲苷抗人肺癌 SPC-A-1 细胞增殖作用及其机制[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1818-1820.
- [15] SU C M, WANG H C, HSU F T, et al. Astragaloside IV induces apoptosis, G₁-phase arrest and inhibits anti-apoptotic signaling in hepatocellular carcinoma [J]. In Vivo, 2020, 34(2): 631-638.
- [16] 侯本超, 何志坚, 刘海云, 等. 黄芪甲苷对结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 144-149.
- [17] HU S F, ZHENG W H, JIN L. Astragaloside IV inhibits cell proliferation and metastasis of breast cancer via promoting the long non-coding RNA TRHDE-AS1[J]. J Nat Med, 2021, 75(1): 156-166.
- [18] 杨苏钰, 唐德才, 曹子丰, 等. 黄芪甲苷配伍姜黄素对人卵巢

- 癌 HO-8910 原位移植瘤转移的抑瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 155-160.
- [19] KLOOSTERMAN D J, AKKARI L. Macrophages at the interface of the co-evolving cancer ecosystem[J]. Cell, 2023, 186(8): 1627-1651.
- [20] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.
- [21] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12): 958-969.
- [22] MANTOVANI A, ALLAVENA P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages[J]. J Exp Med, 2015, 212(4): 435-445.
- [23] KOH Y C, YANG G L, LAI C S, et al. Chemopreventive effects of phytochemicals and medicines on M1/M2 polarized macrophage role in inflammation-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2208.
- [24] 王莉新, 吴文斌, 胥孜抗, 等. 黄芪甲苷通过诱导 M1 型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 19-24.
- [25] LIU F, RAN F, HE H Q, et al. Astragaloside IV exerts anti-tumor effect on murine colorectal cancer by re-educating tumor-associated macrophage[J]. Arch Immunol Ther Exp, 2020, 68(6): 33.
- [26] XU F, CUI W Q, WEI Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 207.
- [27] WANG X, GAO S Y, SONG L Y, et al. Astragaloside IV antagonizes M2 phenotype macrophage polarization-evoked ovarian cancer cell malignant progression by suppressing the HMGB1-TLR4 axis[J]. Mol Immunol, 2021, 130: 113-121.
- [28] MIN L, WANG H Q, QI H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- κ B/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1551-1566.
- [29] BRUMMELMAN J, PILIPOW K, LUGLI E. The single-cell phenotypic identity of human CD 8^+ and CD 4^+ T cells[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 341: 63-124.
- [30] GARNELO M, TAN A, HER Z, et al. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2017, 66(2): 342-351.
- [31] KURSUNEL M A, ESENDAGLI G. The untold story of IFN- γ in cancer biology[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 73-81.
- [32] SEAMAN S, ZHU Z Y, SAHA S, et al. Eradication of tumors through simultaneous ablation of CD276/B7-H3-positive tumor cells and tumor vasculature[J]. Cancer Cell, 2017, 31(4): 501-515.e8.
- [33] WANG S X, MOU J G, CUI L S, et al. Astragaloside IV inhibits cell proliferation of colorectal cancer cell lines through down-regulation of B7-H3[J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 102: 1037-1044.
- [34] WANG Y P, LI X Y, SONG C Q, et al. Effect of astragaloside IV on T, B lymphocyte proliferation and peritoneal macrophage function in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(3): 263-266.
- [35] ZHANG A L, ZHENG Y H, QUE Z J, et al. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(11): 1883-1890.
- [36] 姜怡, 蔡雨晴, 张朋, 等. 益气养阴解毒方及黄芪甲苷体外对 CTLA-4 介导的肺癌免疫逃逸的影响[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2173-2177.
- [37] WORKMAN C J, SZYMCAK - WORKMAN A L, COLLISON L W, et al. The development and function of regulatory T cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(16): 2603-2622.
- [38] 袁文丽, 邓德耀. 调节性 T 细胞介导的免疫检查点抑制剂获得性耐药机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(22): 2804-2808.
- [39] 杨兴宇, 任艳鑫, 李晓江. 调节性 T 细胞在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3396-3399.
- [40] SAKAGUCHI S, WING K, YAMAGUCHI T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(9): 2331-2336.
- [41] SHIMIZU J, YAMAZAKI S, TAKAHASHI T, et al. Stimulation of CD25 $^+$ CD 4^+ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance[J]. Nat Immunol, 2002, 3(2): 135-142.
- [42] PAUST S, LU L R, MCCARTY N, et al. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(28): 10398-10403.
- [43] 黄立锋, 李金凤, 姚咏明, 等. 黄芪甲苷在体内对高迁移率族蛋白 B1 介导小鼠调节性 T 淋巴细胞免疫表型的作用[J]. 广东医学, 2018, 39(13): 1937-1941.
- [44] CHENG X D, GU J F, ZHANG M H, et al. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- α -ERK1/2-NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1): 304-313.
- [45] VILLAR J, SEGURA E. Decoding the heterogeneity of human dendritic cell subsets[J]. Trends Immunol, 2020, 41(12): 1062-1071.
- [46] BRANDUM E P, JØRGENSEN A S, ROSENKILDE M M, et al. Dendritic cells and CCR7 expression: an important factor for autoimmune diseases, chronic inflammation, and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8340.
- [47] LIN L, SHEN H, WANG L X. Effect of Astragaloside and β -elemene on the immune function of dendritic cells in mice[J]. Southeast University: Medical Sciences, 2011, 30(2): 294-297.
- [48] 王学富, 田志刚. NK 细胞发育分化分子机制及其相关疾病研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(5): 577-584.
- [49] GUILLEREY C, SMYTH M J. NK cells and cancer immunoediting[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2016, 395: 115-145.
- [50] 胡逸中, 薛征, 胡杨. 黄芪甲苷对环磷酰胺所致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1843-1844.