

# 中医药调节肿瘤免疫微环境的研究进展\*

侯梦雪, 郑倩倩, 陈璐瑶, 牛蕊蕊, 王旭, 王晓玲<sup>△</sup>

天津中医药大学中西医结合学院, 天津 301617

**[摘要]** 系统梳理了肿瘤免疫微环境的构成、免疫抑制特性及促瘤机制, 结合中医学正气理论剖析了肿瘤微环境形成的中医认知, 深入探讨中医药调节肿瘤免疫微环境的研究现状, 从中药复方和天然小分子化合物两大维度, 总结了中医药调节肿瘤免疫微环境的相关研究成果, 体现中医药调节肿瘤免疫微环境的优势。

**[关键词]** 肿瘤; 免疫微环境; 中医药; 免疫调节

**[中图分类号]** R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)03-0135-06

## Research Progress of TCM in Regulating Tumor Immune Microenvironment

HOU Mengxue, ZHENG Qianqian, CHEN Luyao, NIU Xinrui, WANG Xu, WANG Xiaoling<sup>△</sup>

School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract** The article aims to systematically review the construction of tumor immune microenvironment, immune-suppressing characteristics and oncogenic mechanisms, to analyze TCM understanding to the formation of tumor microenvironment combined with the theory of TCM healthy Qi, and to investigate the current state of TCM regulation tumor immune microenvironment, and to summarize the relevant research findings of TCM regulation of tumor immune microenvironment from herbal compounds and natural small-molecule compounds, embodying the advantages of TCM in the regulation of tumor immune microenvironment.

**Keywords** tumor; immune microenvironment; TCM; immune regulation

据世卫组织2020年公布数据显示, 肿瘤仍居全球大部分国家疾病死亡率之首, 肿瘤亦是国人死亡的主要病因<sup>[1]</sup>。继手术、放化疗之后, 分子靶向药物及以免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法从临床前研究走入临床一线, 极大地延长了肿瘤患者五年生存期, 然而在临床应用时, 这些疗法常出现低反应性或原发、继发性耐药, 限制了受益人群范围的扩大。随着对肿瘤研究的深入, 发现肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)与肿瘤的进展和治疗手段是否有效、疗效高低关系密切。TME是一个高度复杂的动态体系, 在肿瘤演进过程中, 它不断进化重构, 助力肿瘤发生免疫逃逸。这类似于中医学强调的机体内环境“阴阳失衡”的恶性循环过程, 体现了“正邪交争”的动态演化。中医药在对肿瘤病机的精准定位的基础上, 强调个体化整体辨证论治, 以“扶正祛邪、调和阴阳”为基本治则, 能利用其多组分、多途径、多环节、多靶点重塑TME的独特优势, 在肿瘤防治过程中发挥积极的作用。笔者对中医药调节肿瘤免疫微环境的研究进展进行综述, 以期对临床联合抗癌提供

思路和理论依据。

### 1 肿瘤免疫微环境

肿瘤类似于“器官样组织”, 由癌细胞、非癌细胞(成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞)、脉管体系、神经及多种细胞因子、代谢物及基质成分组成。除癌细胞以外的所有组分形成了癌细胞赖以生存的TME。TME的各种成分具有高度异质性、动态性<sup>[2]</sup>。在TME中, 除了具有抗癌活性的效应免疫细胞外, 还有几种具有免疫调节活性的免疫细胞, 如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAMs)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源性免疫抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)、调节性树突状细胞等, 参与构建肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)。

**1.1 肿瘤免疫微环境的免疫抑制性** 免疫细胞在与癌细胞相互作用的动态过程中, 清除和免疫编辑重塑癌细胞的同时, 癌细胞及其释放的肿瘤源性免疫抑制因子也对免疫细胞进行“反塑型”。

癌细胞通过分泌转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、IL-6、程序性死亡因子配体(programmed death ligand 1, PD-L1)等多种免疫抑制因子及产生外泌体以传递miRNA, 刺激T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)及中性粒细胞等向免疫抑制表型转化, 产生Treg<sup>[3]</sup>、TAMs<sup>[4]</sup>、调节性树突状细胞<sup>[5]</sup>及N2型肿瘤相关的中性粒(tumor-associated neutrophil, TAN)<sup>[6]</sup>, 使MDSCs增殖。这些抑制表型的免疫细胞彼此相互作用, 表达更多的免疫抑制因子及促瘤生长因子(IL-4、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 等), 通过抑制细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、NK(natural killer cell, NK)细胞活化, 促进CTL、NK细胞凋亡, 消耗或拮抗IL-2、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子, 推动肿瘤的演进, 维持TME进入免疫抑制的恶性循环<sup>[7-9]</sup>。在肿瘤发展过程中, TIME逐步形成免疫抑制性, 此特征被视为肿瘤“第七大标记”, 此外TIME还具有缺氧, 低pH值、营养匮乏、慢性炎症等特点<sup>[10]</sup>。

**1.2 肿瘤免疫微环境的促瘤作用** 在TIME中, 抑制表型的免疫细胞通过细胞间的直接作用和/或分泌细胞因子的间接作用, 促进肿瘤发展。

**1.2.1 TAMs** TAMs是TME中数量最多的免疫细胞, 占免疫细胞总数的30%~50%, 以M2型为主, 多因癌巢缺氧、坏死或癌源性趋化因子、细胞因子而被募集。M2型TAMs分泌抗炎因子(IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ )、趋化因子(CCL5、CCL22、CCL20)及精氨酸酶1(arginase 1, Arg-1)可从多角度促进免疫抑制微环境的形成, 以下调CD8<sup>+</sup>CTL及NK细胞的抗肿瘤免疫应答。M2型TAMs既可通过募集并促使免疫细胞向抑制性亚群转化(诱导Treg增殖分化、阻碍DCs成熟、形成MDSCs群体)、降低抗原提呈能力、表达免疫检查点配体PD-L1及分泌ARG 1抑制CTL增殖以促成肿瘤细胞的适应性抵抗, 还可通过分泌促血管生成因子促进血管生成, 释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)促进基质蛋白降解, 分泌表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤细胞及内皮细胞增殖, 进一步加快肿瘤的生长、血管的发生、侵袭和转移<sup>[11-12]</sup>。

**1.2.2 Tregs** Tregs是一类控制体内自身免疫反应性的CD4<sup>+</sup>T细胞亚群, 其标志在于表达谱系特

异性转录因子叉头蛋白3(forkheadbox protein 3, FOXP3)<sup>[13]</sup>。正常情况下, Treg可通过细胞间直接接触、分泌可溶性因子抑制自体效应T细胞活性, 防止自体免疫, 限制慢性炎症, 参与维持内环境的免疫稳态。在TME中, 肿瘤相关Tregs通过多种机制抑制肿瘤免疫, 它高表达IL-2受体 $\alpha$ 链结合微环境中的IL-2以抑制CD4<sup>+</sup>T细胞和记忆CD8<sup>+</sup>T细胞扩增及分化, 分泌TGF- $\beta$ 、IL-10和IL-35等免疫抑制因子抑制效应CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞的激活, 也可分泌细胞毒性分子颗粒酶B、穿孔素直接杀死CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞。此外, Tregs还通过表达细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)结合DC细胞、B细胞膜表面的CD80、CD86分子, 阻断了其与CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞共刺激信号CD28的结合, 进而抑制了效应T细胞功能<sup>[14]</sup>。有报道认为Tregs高频率浸润于各种实体瘤的肿瘤组织内, 如乳腺癌、卵巢癌、肾癌、宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌及黑色素瘤, 且与大多数实体瘤预后不良密切相关<sup>[14]</sup>。Tregs不仅抑制肿瘤免疫, 也严重影响肿瘤免疫治疗及放化疗等常规疗法的疗效。

**1.2.3 MDSCs** MDSCs是一群源于骨髓的异质性细胞, 由不成熟髓系祖细胞及巨噬细胞、DCs和粒细胞的前体细胞组成。正常情况下, MDSCs由骨髓产生和输出来应对局部因感染或创伤引起的炎症反应, 通过抑制炎症过度反应, 保护宿主免受自体免疫损伤。MDSCs通过产生一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及过氧亚硝酸盐, 以消耗T细胞增殖所需的关键营养因子、诱导T细胞分化为Tregs、抑制NK细胞功能及产生免疫抑制细胞因子IL-10等, 发挥免疫抑制活性<sup>[15]</sup>。然而, 在肿瘤病理情况下, 被瘤源性分泌因子募集到TME中的MDSCs, 可通过分泌TGF- $\beta$ , 上调表达共刺激抑制分子PD-L1、PD-L2, 促进肿瘤免疫逃逸<sup>[16]</sup>; 通过分泌VEGF、FGF促进肿瘤血管生成; 通过提高Arg-1、iNOS和MMP-7、MMP-9、MMP-12的活性, 重构癌巢的基质微环境, 促进肿瘤的侵袭和转移。研究发现, 在MDSCs耗竭或无的荷瘤动物模型中, TME免疫抑制特性下调, 免疫效应器细胞重新获得应答和激活功能<sup>[17]</sup>。

**1.2.4 TANs** 血液循环中, 中性粒细胞占髓系源性白细胞的50%~70%, 参与先天免疫并调节适应性免疫<sup>[18]</sup>。在TME慢性炎症的情况下, 大量浸润的中性粒细胞在细胞因子的作用下, 可向N1、N2型TANs极化<sup>[19]</sup>。肿瘤早期, 在IFN- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$

作用下,中性粒细胞向N1型极化,N1型TANs寿命短,表型成熟,免疫活性高,促进CD8<sup>+</sup>T细胞活化,通过分泌IFN- $\gamma$ 、IL-18,激活NK细胞发挥抗肿瘤作用。肿瘤进展期,在TGF- $\beta$ 、IL-8、IL-6、IL-17等作用下,中性粒细胞向N2极化。N2型TANs具有寿命长、表型不成熟的特点,且具备免疫抑制活性。其通过分泌ROS、Arg-1及过氧化物酶抑制T细胞、NK细胞功能;通过TGF- $\beta$ 、MMP-8、MMP-9和丝氨酸蛋白酶重塑肿瘤组织的细胞外基质,促进癌细胞侵袭转移;并分泌生长因子FGF、EGF和VEGF等促进癌细胞生长与血管生成,具有促瘤作用<sup>[20]</sup>。

1.2.5 DCs DCs作为免疫系统的前哨,在先天性和适应性免疫应答中起着核心作用,通过摄取、加工和呈递包括肿瘤抗原在内的抗原来激活先天抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞,从而启动机体适应性免疫应答。根据成熟的状态和功能差异,DCs可分为未成熟的DC细胞(imature DCs, iDCs)、调节性或耐受性DC细胞(modulated / tolerogenic DCs, M/T DCs)和成熟的DC细胞(mature DCs, MDCs)。MDCs可以诱导机体产生特异性免疫应答,发挥抗感染、抗肿瘤等作用,而iDCs或M/T DCs则在瘤源性细胞因子IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF及激活PD受体的影响下,通过降低抗原呈递能力,诱导机体产生Tregs、无能T细胞或耐受性T细胞从而产生免疫耐受,造成TME中肿瘤免疫逃逸的机制之一<sup>[21]</sup>。

综上所述,TAMs、Tregs、MDSCs和DCs之间存在着功能串扰。Tregs通过分泌IL-10、IL-4和IL-13诱导TAMs极化为M2表型,并上调共刺激抑制分子PD-L1的表达,促进肿瘤免疫逃逸。MDSCs不仅可在受STAT3通路调节的缺氧环境中,可分化为TAMs,而且通过分泌IL-10,释放ROS、RNS,抑制抗肿瘤免疫。iDCs或M/T DCs则在IL-10、TGF- $\beta$ 等炎症因子作用下诱导Tregs分化,因此,免疫抑制表型细胞Tregs、MDSCs、iDCs或M/T DCs和TAMs共同参与形成肿瘤演进和维持TME免疫抑制相互促进的恶性循环。

## 2 中医对肿瘤微环境形成的认识

中医学认为“癌毒”与人体正气相搏则表现出肿瘤的各种症状,癌毒是恶性肿瘤发生、发展过程中的决定因素,而正气亏虚则是癌毒侵袭的基础<sup>[22-24]</sup>。肿瘤的发生是在正虚的基础上发生气血阴阳失调,脏腑功能紊乱,津液输布障碍,痰、瘀等病理产物积聚,从而形成适宜肿瘤生长环境的过程<sup>[25]</sup>。从机体整体来看,肿瘤免疫抑制微环境的形成与机体正气不足密切相关<sup>[26]</sup>。正气不足体现

为气、血、阴、阳的亏虚。“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”。脾胃为后天之本,气血生化之源;肾为先天之本,藏精纳气,脾肾功能为机体免疫功能的正常发挥作用提供基础<sup>[27]</sup>。“四季脾旺不受邪”,脾虚是免疫功能减弱之本的学术观点也得到了较广泛的认同<sup>[28]</sup>。研究表明,无论是脾虚的动物模型还是临床患者都会出现免疫功能紊乱的表现<sup>[29]</sup>。现代药理研究证实,健脾益气类中药具有提高肿瘤患者免疫细胞对肿瘤细胞的识别杀伤能力,以及改善癌症患者的免疫抑制状态等作用。

TME中各组分的不断变化及发展与中医阴阳失调理论存在共通点<sup>[31-32]</sup>。从肿瘤局部来看,慢性炎症与免疫抑制是TME的两大核心特征。TME慢性炎症形成并促进免疫抑制的过程,符合中医肿瘤局部“阳气不足、全身虚寒”的病机观点。因其易伤正气、缠绵不愈、易于传变的致病特点,多数学者将慢性炎症归属于现代中医学“癌毒-阴毒”范畴<sup>[33]</sup>。“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”“毒邪”一旦留结,易致气血津液运行不畅,痰浊、瘀血等蓄积,“痰瘀”等病理产物进一步阻碍气血津液运行,加重局部气血不足与痰瘀阻滞<sup>[34]</sup>。阴血不足,经络失养,阳无以化生,阴毒更盛。因此,要重视活血化痰、祛痰通滞法在改善肿瘤局部微循环、纠正微环境缺血、缺氧状态,增强人体对局部免疫的调控的作用。

故临床上以调脾胃、脾肾同治扶正为主,以清热解毒、化痰消瘀、温寒化饮等法辅助,从全身及TME局部调控免疫微环境,抑制肿瘤生长发展,对预防术后及放疗所致创伤与免疫抑制具有重要意义<sup>[35]</sup>。

## 3 中医药调节肿瘤免疫微环境的应用

3.1 中药复方 中药复方具有多靶点、多途径、多环节的作用特点。而肿瘤免疫抑制微环境的形成是机体多种因素作用的结果。在中医整体观念的指导下,个体化的辨证论治对调节肿瘤免疫微环境具有巨大优势。

3.1.1 扶正固本类 加味龟鹿二仙胶汤由西洋参、沙参、黄芪、龟板、枸杞子、鹿角胶、阿胶、当归、三七组成,具有气阴双补、补脾益肾的功效。研究表明,加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂灌胃Lewis肺癌小鼠,可提高荷瘤小鼠的胸腺指数和脾指数,增强小鼠的整体免疫功能,解除小鼠的免疫抑制状态,促进机体产生IL-7,通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,减少肺癌组织中耐药相关基因的表达<sup>[36-37]</sup>。

补肺汤由黄芪、紫菀、五味子、桑白皮、人参、熟地黄组成。研究表明补肺汤可能通过降低免疫细胞PD-L1的表达中断与肿瘤细胞表面PD-1结合,减少肺癌细胞的转移、侵袭<sup>[38]</sup>。参附注射液源于参附汤,由红参及黑附子等加工提取而成,临床常用于辅助肿瘤化疗治疗,具有益气回阳固脱之效<sup>[39]</sup>。适当浓度的参附注射液可影响慢性髓性白血病来源树突细胞的分化和成熟,并可改变DC细胞表面免疫分子(CD1a、CD80、CD83、HLA-DR)的表达,提高其刺激T淋巴细胞的增殖能力,更好地发挥抗肿瘤免疫应答<sup>[40]</sup>。

3.1.2 扶正祛邪类 健脾养胃方是刘沈林教授的经验方,由炙黄芪、党参、白术、炙甘草、当归、白芍、陈皮、半夏、三棱、莪术、石见穿、白花蛇舌草组成。诸药共奏健脾扶正、祛邪消癥之功。研究表明,健脾养胃方联合化疗可以抑制胃癌微环境中Tim3蛋白表达、减少Treg细胞数量,促进机体抗肿瘤免疫<sup>[41]</sup>。

扶正解毒方由黄芪、党参、生白术、土茯苓、制何首乌、枸杞子、藤梨根、草河车组成,具有健脾益肾、解毒抗癌的功效。研究表明,扶正解毒方通过提高胃癌小鼠腹腔巨噬细胞的M1型巨噬细胞数量和功能,降低癌细胞的转移与逃逸<sup>[42]</sup>。健脾化痰方是钱伯文教授治疗肝癌的经验方,由白术、茯苓、佛手、莪术、白花蛇舌草组成,具有健脾扶正、清热解毒、活血化瘀、理气开郁的功效。研究表明,健脾化痰方可通过抑制MDSCs减轻荷瘤小鼠的免疫抑制程度,延缓肿瘤的生长速度,减轻肿瘤细胞对荷瘤小鼠的脾脏中免疫细胞的损伤<sup>[43]</sup>。复元和中汤由黄芪、茯苓、半夏、厚朴、白术、藤梨根、当归、女贞子、白花蛇舌草、生姜、陈皮、鸡内金、甘草组成,具有扶正固本、健脾补肾、活血化瘀之功。研究表明,复元和中汤配合SOX化疗方案治疗胃癌,可有效减轻患者恶心呕吐等临床症状,改善T淋巴细胞亚群水平,提高机体免疫力,减少不良反应,提高临床疗效<sup>[44]</sup>。补中益气汤出自李东垣《脾胃论》,由黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、党参、当归、甘草组成,加山慈菇、夏枯草具有健脾益气、活血散结的功效。研究表明,补中益气汤加减联合化疗可以提高胃癌患者Th1/Th2的比例,改善机体免疫功能减少化疗导致的不良反应<sup>[45]</sup>。

3.1.3 温经散寒类 阳和汤是中医治疗“阴疽”的名方,由熟地黄、鹿角胶、肉桂、姜炭、麻黄、白芥子、生甘草组成,具有温阳补血、散寒通滞的功效。研究发现,阳和汤具有调节炎症免疫因子、抑制肿瘤细胞生长的作用<sup>[46-47]</sup>。

3.2 天然小分子化合物 中草药中的天然小分子化合物具有药源广泛、价格低廉、结构多样、生物活性多样、不良反应少等特征,在新的抗癌作用和先导化合物开发中的作用越来越重要。目前研究最多的有皂苷类、黄酮类、生物碱类、多糖类等。

3.2.1 黄芪甲苷 黄芪甲苷是中药黄芪的有效提取物,具有增强机体免疫功能、强心降压、降血糖、利尿、抗衰老、抗疲劳等作用。研究表明,黄芪甲苷通过促进巨噬细胞向M1型转化,增强其抗肿瘤作用,且黄芪甲苷能显著增强荷瘤小鼠整体免疫功能,下调微环境中Tregs的比例、上调CTL的比例、抑制外周免疫抑制细胞因子分泌水平,从而改善肿瘤细胞免疫逃逸状态<sup>[48-49]</sup>。

3.2.2 人参皂苷 人参皂苷是人参抗肿瘤作用的主要成分。研究表明,人参皂苷RG3可通过抑制AKT/mTOR通路下调肺癌Lewis细胞表面PD-L1的表达来促进T细胞杀伤肿瘤细胞<sup>[50]</sup>;人参皂苷Rh2干预黑色素瘤荷瘤小鼠后,浸润到肿瘤组织的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比例增加,荷瘤小鼠增强了抗瘤的免疫应答<sup>[51]</sup>。

3.2.3 黄芩素 黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一。研究发现,黄芩素可促进荷瘤小鼠CD8<sup>+</sup>T细胞分泌IFN- $\gamma$ ,提高荷瘤小鼠的生存率<sup>[52]</sup>。

3.2.4 苦参碱 苦参碱由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的一种生物碱,具有多种生物活性。研究表明,苦参碱通过抑制IL-6/JAK/STAT3信号通路,上调人白血病细胞K562上NKG2D配体的表达,增强NK细胞对K562细胞的杀伤活性<sup>[53]</sup>。槐定碱属于苦参碱类化合物,可促进TAMs向M1型的表型转化,抑制TAMs募集、浸润到肿瘤组织内,进而减轻TAMs介导的免疫抑制<sup>[54]</sup>。

3.2.5 黄精多糖 黄精多糖是中药黄精的主要活性成分之一,具有较强的抗肿瘤活性。研究表明,黄精多糖可以通过提高荷瘤小鼠脾淋巴细胞增殖刺激指数,促进NK细胞活性,抑制MCF荷瘤小鼠的肿瘤生长速度,提高了荷瘤小鼠的生存率<sup>[17]</sup>。

## 4 小结

TIME的形成是一个连续动态变化的过程,涉及多种类型的细胞共同参与。随着现代医学诊疗水平的不断提高,已将针对肿瘤细胞治疗的方向转到了TIME。因TIME成分多样,涉及肿瘤免疫逃逸机制复杂,临床治疗时多采用多药联合的方式,但仍存在药物价格昂贵、总体有效率低等问题。中医药因具有多靶点、双向调节及减毒增效等独

特优势,为肿瘤的临床治疗带来了新思路。此外,中医的辨证思路虽与TIME的发展规律非常契合,可存在着具体靶点不明、一方一证缺乏标准化等局限性,使得中医药的临床使用率和全球范围的推广受限。随着中医药现代化的推进及中医循证医学的发展,不断打破现代医学的质疑,中医药抗癌效果愈加被认可和接受。我们仍应沿着中医现代化的道路,运用中医整体观念、辨证论治的思维,借助现代科技和分子生物学的平台,深入挖掘中医复方的作用机制,完善中医抗肿瘤理论基础,不断拓展中医药优势,扩大中医药临床抗肿瘤的使用范围。

#### 参考文献

- [1] WILD C P, WEIDERPASS E, STEWART B W. 2020 World cancer report: cancer research for cancer prevention[M]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020: 199.
- [2] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566.
- [3] LUCCA L E, DOMINGUEZ-VILLAR M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(11): 680-693.
- [4] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [5] KORBECKI J, GROCHANS S, GUTOWSKA I, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 ligands [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7619.
- [6] HAJIZADEH F, AGHEBATI MALEKI L, ALEXANDER M, et al. Tumor-associated neutrophils as new players in immunosuppressive process of the tumor microenvironment in breast cancer [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118699.
- [7] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [8] ROMA RODRIGUES C, MENDES R, BAPTISTA P V, et al. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): E840.
- [9] LI R L, HE L Y, ZHANG Q, et al. HIF-1 $\alpha$  is a potential molecular target for herbal medicine to treat diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4915-4949.
- [10] LV B Z, WANG Y Q, MAO Y, et al. Immunotherapy: re-shape the tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [11] GE Z, DING S. The crosstalk between tumor-associated macrophages (TAMs) and tumor cells and the corresponding targeted therapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 590941.
- [12] SHAPOURI MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [13] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371.
- [14] CINIER J, HUBERT M, BESSON L, et al. Recruitment and expansion of tregs cells in the tumor environment-how to target them? [J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1850.
- [15] TESI R J. MDSC, the most important cell you have never heard of [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(1): 4-7.
- [16] LOEUILLARD E, YANG J, BUCKARMA E, et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5380-5396.
- [17] 吕品田, 段昕波. 黄精多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠抑瘤及免疫调节作用 [J]. *中成药*, 2020, 42(8): 2169-2172.
- [18] CASTANHEIRA F V S, KUBES P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation [J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2178-2185.
- [19] MASUCCI M T, MINOPOLI M, CARRIERO M V. Tumor associated neutrophils. their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1146.
- [20] ZHOU J, NEFEDOVA Y, LEI A, et al. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells [J]. *Semin Immunol*, 2018, 35: 19-28.
- [21] FU C, JIANG A. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3059.
- [22] 李铭一, 吴静, 尹元, 等. 华蟾素对晚期非小细胞肺癌患者证候及血清肿瘤标志物、免疫功能的影响 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(5): 139-142.
- [23] 李晓玲, 吴玉泓, 梁永林, 等. 中医药靶向调控 IL-6/JAK/STAT3 通路的抗消化系统肿瘤研究进展 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(6): 98-102.
- [24] 赵多明, 李建花, 王晓怀, 等. 基于细胞铁死亡探讨中医药靶向治疗胃癌的分子机制及其研究进展 [J]. *西部中医药*, 2025, 38(1): 123-127.
- [25] 杨斌锋, 王功臣, 王鑫, 等. 裴正学教授治疗恶性肿瘤学术思想探析 [J]. *西部中医药*, 2018, 31(7): 42-45.
- [26] 陈南楠, 田建辉. “扶正治癌”通过免疫编辑防治肺癌的研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2020, 40(1): 128-132.
- [27] 殷书敏, 徐振晔, 邓海滨, 等. 中医药重塑肿瘤微环境的作用机制与优势 [J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(5): 1-7.
- [28] 李杰, 郭秋均, 林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(7): 845-850, 856.

- [29] 宋素彩,黄晓安,孙海燕,等.基于“脾为后天之本”探讨肿瘤微环境[J].亚太传统医药,2019,15(12):74-76.
- [30] 罗洁,刘芳,吴万梅.以健脾为基础的中药复方辨证治疗对晚期化疗食管癌患者临床效果及免疫调节作用[J].解放军医药杂志,2021,33(2):101-105.
- [31] 王莹,石智尧,刘丽坤,等.基于阴阳理论考析重塑肿瘤免疫微环境中的“阴阳平衡”[J/OL].辽宁中医杂志,1-12 [2025-12-17].<https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20251210.1649.051>.
- [32] 艾望,彭艳芳,王秀萍,等.张莹雯教授治疗肿瘤常见并发症经验总结[J].西部中医药,2020,33(2):39-42.
- [33] 田同德,岳立云,田同良,等.肿瘤炎症微环境与免疫的关系及中医药干预策略[J].中医杂志,2017,58(3):209-213.
- [34] 孙满强,胡凯文,周天.从痰论治肿瘤微环境与肿瘤转移相关作用机制[J].西部中医药,2019,32(10):15-18.
- [35] 谢晓妹,赵唯含,冉静纯,等.基于肿瘤免疫微环境的胃癌中医药防治[J].中医学报,2019,34(11):2329-2334.
- [36] 师林,黄圆圆,柯斌.加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对Lewis肺癌小鼠免疫功能的影响[J].中药材,2021,44(2):452-455.
- [37] 师林,黄圆圆,柯斌.加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对Lewis肺癌小鼠耐药相关基因及IL-7介导的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(8):57-63.
- [38] PANG L,HAN S,JIAO Y,et al.*Bu Fei* Decoction attenuates the tumor associated macrophage stimulated proliferation, migration, invasion and immunosuppression of non-small cell lung cancer, partially via IL-10 and PD-L1 regulation [J]. *Int J Oncol*, 2017,51(1):25-38.
- [39] 客蕊,张旭明,迟庆滨.中医药防治恶性肿瘤化疗后血小板减少症的研究进展[J].江苏中医药,2021,53(9):77-81.
- [40] 任莉莉,问明,季静,等.参附注射液联合细胞因子对人慢性髓性白血病细胞来源树突状细胞诱导生成的影响[J].西部中医药,2014,27(7):4-8.
- [41] 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.
- [42] 宋卓.扶正解毒方对荷瘤小鼠肿瘤相关巨噬细胞介导下血管重塑的调控研究[D].北京:中国中医科学院,2016.
- [43] XIE Y,ZHANG Y,WEI X,et al.*Jianpi Huayu* Decoction attenuates the immunosuppressive status of H<sub>22</sub> hepatocellular carcinoma-bearing mice: by targeting myeloid-derived suppressor cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:16.
- [44] 高磊,刘寒松,胡扬喜,等.复元和中汤联合SOX化疗方案对胃癌患者外周血Th1/Th2的影响[J].中医学报,2019,34(1):154-158.
- [45] 裴俊文,孙太振,付槿梵,等.补中益气汤加减对胃癌患者Th1、Th2细胞因子及Th1/Th2免疫平衡的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(6):3160-3163.
- [46] 王新新,杨亚琴,沈冰冰,等.阳和汤对裸鼠皮下移植SGC7901抑制作用的实验研究[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(24):4963.
- [47] 康红钰,王雁梅,杜钢军,等.阳和汤血清增强阿霉素对MCF-7肿瘤细胞抑制作用机制的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):196-199.
- [48] 王莉新,吴文斌,胥孜杭,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.
- [49] 杜文沛.肺积方和黄芪甲苷干预IDO及肺癌微环境免疫逃逸作用研究[D].上海:华东理工大学,2016.
- [50] 王蔚,王旭,余苏云,等.人参皂苷Rg<sub>3</sub>调节免疫检查点PD-L1抑制肺癌Lewis细胞增殖的作用及机制研究[J].中草药,2019,50(1):166-171.
- [51] WANG M,YAN S J,ZHANG H T,et al. Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model [J]. *Oncol Lett*, 2017,13(2):681-685.
- [52] 刘玮,刘泽媛,齐好雯,等.黄芩素作为佐剂对黑色素瘤小鼠体内T细胞免疫应答的增强作用[J].实用医药杂志,2018,35(12):1114-1118.
- [53] LU X,ZHU Z,JIANG L,et al. Matrine increases NKG2D ligand ULBP2 in K562 cells via inhibiting JAK/STAT3 pathway: a potential mechanism underlying the immunotherapy of matrine in leukemia [J]. *Am J Transl Res*, 2015,7(10):1838-1849.
- [54] ZHUANG H,DAI X,ZHANG X,et al. Sophoridine suppresses macrophage-mediated immunosuppression through TLR4/IRF3 pathway and subsequently upregulates CD8<sup>+</sup> T cytotoxic function against gastric cancer [J]. *Bio-medicine Pharmacother*, 2020,121:109636.

收稿日期:2025-12-29

\*基金项目:国家自然科学基金(81503401);天津自然科学基金(18JCYBJC27100);研究生科研创新项目(YJSKC20201038、ZYCXLX201910、202010);大学生科技创新基金项目(tw2021KCZ24)。

作者简介:侯梦雪(1996—),女,硕士学位。研究方向:中西医结合防治肿瘤的基础研究。

△通讯作者:王晓玲(1976—),女,博士学位,副教授。研究方向:中西医结合防治肿瘤的基础研究。Email:wang-xiaoling@126.com。