

中药调控肿瘤免疫治疗癌症的机制研究

刘如意

重庆医科大学, 重庆 400016

摘要: 在肿瘤治疗领域, 中医药展现出了别具一格的效用, 于缓解肿瘤相关症状、消减放化疗引发的不良反应以及提升患者生命品质等方面, 均有着不可忽视的积极作用。其蕴含的活性物质, 不仅能够强化机体抵御肿瘤的免疫应答能力, 还能凭借对免疫抑制性细胞及相关信号分子的精细调控, 为攻克肿瘤难题开辟出崭新的路径。但目前研究仍存在不足: 作用机制与靶点尚未明确、中医理论与现代药理学结合不够深入、B 淋巴细胞调控机制研究较少, 以及多靶点协同作用机制有待阐明。未来需结合先进免疫学技术, 深入探索中药调节肿瘤免疫的机制, 并研究其与化疗药物的协同作用, 以提升疗效、降低毒性, 推动中西医结合肿瘤治疗的发展。

关键词: 肿瘤; 中药; 免疫

恶性肿瘤严重威胁人类健康, 传统治疗手段效果有限, 亟需探索新型诊疗方法。免疫疗法通过激活人体免疫系统精准攻击肿瘤细胞, 展现出良好前景^[1,2]。同时, 中医药在肿瘤治疗中显示出独特优势, 能缓解症状、减轻副作用、提高生存质量, 其通过调节炎症因子和免疫细胞等机制发挥抗肿瘤作用^[3-5]。于肿瘤免疫治疗领域探寻新突破之际, 中医药在调控肿瘤免疫机制方面的研究进展与临床应用成为值得深入剖析的焦点, 此为该领域研究呈现出一抹别样亮色。

1 对细胞因子的影响

IFN- γ 作为关键免疫调节因子, 其抗肿瘤作用已被多项研究证实^[1]。实验数据显示: 褐参提取物显著提高荷瘤小鼠 IFN- γ 水平 ($P<0.05$)^[2]。山核桃树枝水煎剂促进 IFN- γ 分泌 ($P<0.05$)^[3]。龙葵提取物提升 IFN- γ 表达 ($P<0.01$)^[4]。蒲公英提取物增强 IFN- γ 产生 ($P<0.05$)^[5]。联合用药研究显示: 蝎毒多肽 (PESV) 联合 5-Fu 可逆转化疗诱导的免疫抑制^[6]。辣椒素显著促进 IFN- γ 分泌 (中剂量组 $P<0.01$)^[7]。北虫草素上调 IL-2 和 TNF- α 表达 ($P<0.05-0.01$)^[8]。姜黄素通过 Smad 通路抑制肿瘤生长^[9]。IL-10 作为免疫抑制因子调控肿瘤微环境^[10]。

2 对固有细胞免疫系统的影响

2.1 中药双向调节固有免疫应答

在机体抵御外界侵袭的复杂防御体系中, 发挥关键防御效能、作为对抗外来病原体与肿瘤细胞初始防线的, 正是固有免疫应答^[11,12]。

具体而言, 固有免疫系统内的各类细胞各司其职, 协同发挥抗肿瘤效能。像巨噬细胞 (macrophage, M), 这类

免疫细胞能够借助分泌效应分子以及发挥强大的吞噬能力, 将肿瘤细胞有效杀灭; 自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 则具备直接精准识别并高效清除肿瘤细胞的独特本领^[13]; 而树突状细胞 (dendritic cell, DC) 可对肿瘤细胞表面的抗原物质进行摄取、加工处理, 随后将处理后的抗原信息精准呈递给 T 淋巴细胞, 进而激活特异性免疫反应, 在抗肿瘤进程中扮演着不可或缺的重要角色。

2.1.1 巨噬细胞

巨噬细胞具有 M1 (抗肿瘤) 和 M2 (促肿瘤) 两种极化表型^[13,14]。研究表明: 生附片多糖可调节巨噬细胞极化, 增强化疗效果^[15]。黄芪多糖能优化 M1/M2 比例, 协同化疗药物作用^[15]。巴戟天提取物显著提高 iNOS 表达、降低 CD206 表达, 促进 M1 极化并抑制肿瘤血管生成^[16,17]。

在抗肿瘤相关研究进程中, 针对调节两种巨噬细胞亚型平衡以达成抗肿瘤效果这一方向, 近年来中药所具备的潜力正逐步被研究阐明。例如, 胡琦等研究者开展实验, 采用 H22 荷瘤小鼠模型进行研究, 结果显示, 低剂量生附片多糖能够对巨噬细胞功能进行反向调节, 减少 M1 型巨噬细胞极化, 改善细胞生理状态, 减轻炎症情况, 进而增强化疗药物的抗肿瘤作用。

2.1.2 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (NK 细胞) 作为固有免疫关键效应细胞, 在抗肿瘤免疫中发挥重要作用^[18,19]。研究发现: 四君子汤通过 STAT3/IFN- γ 通路增强 NK 细胞活性, 抑制 PD-1/PD-L1 表达^[40]。黄芪促进 IL-17D 介导的 NK 细胞募集, 上调 IL-15 和 CXCL9 表达^[20]。泽漆汤显著提升 NK 细胞数量及脱颗粒能力, 延长生存期^[21]。

2.1.3 树突状细胞

树突状细胞(DC)是关键的抗原呈递细胞,其功能状态直接影响抗肿瘤免疫效果,因此,强化肿瘤患者体内 DC 的功能,进而激发 T 细胞的活化,被视为一种颇具前景的抗肿瘤免疫治疗策略^[22,23]。研究表明:红景天苷通过 TLR4 通路促进 DC 成熟,增强 T 细胞杀伤作用^[24],人参皂苷诱导单核细胞向 DC 分化,提升抗原呈递能力^[25]。

2.2 对 T/B 淋巴细胞的影响

2.2.1 T 淋巴细胞

T 细胞具有杀伤靶细胞、调节免疫应答等重要功能^[26]。研究发现:T 细胞在抗肿瘤免疫中发挥核心作用^[26]:虫草胞外多糖显著促进 T 细胞增殖及细胞因子分泌^[26]。Treg 细胞通过免疫抑制调控自身免疫反应:iTre,通过细胞接触发挥作用,由静息 T 细胞在特定微环境诱导分化^[27]。余甘子叶提取物可显著提升 CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值 ($P<0.05$),增强抗肿瘤免疫^[28]。

2.2.2 B 淋巴细胞

B 细胞在肿瘤免疫中的作用存在争议^[29,30]。B 细胞在肿瘤免疫微环境中的作用具有双重性^[29,30]。临床检测发现,乳腺癌、卵巢癌和结直肠癌等多种实体瘤中存在肿瘤浸润性 B 细胞。实验研究表明:麒麟菜多糖显著促进荷瘤小鼠 B 细胞增殖 ($P<0.05$)^[31];甲斑蝥素可同时增强 T、B 淋巴细胞活性^[32];长柄侧耳发酵产物各剂量组均能显著提升 T、B 细胞增殖水平 ($P<0.01$)^[32]。这些发现为基于天然产物的肿瘤免疫调节治疗提供了新思路。

3 总结与展望

近年来,恶性肿瘤的发病率与致死率均呈现出急剧上升的趋势,对公共健康构成了严峻挑战。传统西医的手术治疗、放化疗等治疗方法虽为临床主流,但其对机体的副作用显著,特别是对消化系统及骨髓功能的抑制尤为严重。在此背景下,生物学治疗与基因治疗等新兴疗法虽展现出一定疗效提升,但伴随的毒性反应亦不容忽视。因此,探索安全、高效且能增强肿瘤患者免疫功能的天然药物,尤其是中草药,成为迫切需求。中医药因其独特的免疫调节潜力,在恶性肿瘤治疗领域展现出巨大的开发与研究价值,深入探究其免疫机制具有重要的临床与科研意义。

在肿瘤研究范畴内,中药及其活性成分的药理作用范围较广,既能促使机体启动针对肿瘤的免疫反应,又能通过对免疫抑制性细胞(如调节性 T 细胞, Treg)及其相关因子进行精确调控,实现免疫系统的动态平衡调节,进而以双重调节途径发挥抗肿瘤作用。

不过,目前研究仍存在一些局限。其一,尽管中药在抗肿瘤免疫调节方面的效果已得到广泛肯定,但其具体作用机制和关键免疫靶点尚未被完全解析;其二,中医传统理论与现代药理研究的结合程度尚需提高,部分药理效应难以直接借助中医传统理论进行阐释;其三,关于中药调节 B 淋巴细胞抗肿瘤效应的研究数量不多;其四,多数研究侧重于单一靶点或单一方向,对于可能存在的多靶点、多通路协同作用机制仍需进一步研究与明确。

为克服上述局限,未来的研究应致力于:采用先进免疫学技术,深入探索中药调节免疫的具体机制,明确其关键靶点;促进中医理论与现代药理学的深度融合,为中药作用机制提供跨学科的解释框架;加强对 B 淋巴细胞等免疫细胞的研究,拓宽中药抗肿瘤免疫调节的视野;同时,开展多靶点、多通路的研究,全面揭示中药双向调控肿瘤免疫的复杂网络。在中医药发展领域,要实现中医药现代化目标,需把基于中医理论构建的方剂与中药作用机制和现代医学研究成果进行整合,从现代科学视角对中医理论展开阐释,并推动研究成果快速向临床实践转化,以实际治疗效果促进中医药发展。

当下,中医药与西药联合用于肿瘤治疗已显现一定成效,这一情况为肿瘤综合治疗方案的制定以及精准医疗的实施提供了新方向与新手段,也为肿瘤免疫微环境相关研究和治疗策略的改进提供了有力支撑。展望后续研究,随着探索不断深入,中药因其具备高效的免疫调节与抗癌能力,在肿瘤临床治疗中必将发挥更为关键的作用,其现代化与科学化成果也将得到全球范围内的普遍认可。

参考文献:

- [1]Kakimi K,Guidotti LG,Koezuka Y,et al. Natural killer Tcell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo[J]. J Exp Med,2000,192(7):921-930.
- [2]李贺,李秋娟,耿成燕,等.褐参提取物对 H2O 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用[J].中国公共卫生,2015,31(11):1399-1401.
- [3]于晓红,刘澜澜,丛珊,等.山核桃树枝水煎剂对 S180 荷瘤小鼠细胞因子及端粒酶、Cath-D 表达的影响[J].浙江中医药大学学报,2015,35(2):139-143.
- [4]陈培丰,高聚伟,潘磊.龙葵藻仿及正丁醇提取物对 Lewis 肺癌移植瘤增殖及其血清 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 含量的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(8):1799-1803.
- [5]罗江秀,钟超,夏承来.蒲公英对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织干扰素- γ 表达的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(7):512-515.

- [6]王朝霞,王兆朋,贾青,等.蝎毒多肽提取物对 5-Fu 干预 H22 荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 药物评价研究,2016,39(1):46-51.
- [7]张鹏程,陈美周,余方流,等.辣椒素对小鼠 B16F10 黑色素瘤抑制效应研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(14):1096-1099.
- [8]张莉莉,陈伟,梁国强.北虫草素对体外小鼠肝癌 H22 细胞增殖及肝癌鼠血清中 IL-2/TNF- α 水平的影响[J]. 吉林中医药,2015,35(2):184-186.
- [9]李妍,杨维私,徐玉芬,等.姜黄素对 Lewis 肺癌小鼠 TGF- α 信号转导通路的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(1):138-141.
- [10]Mocellin S,Marincola FM,Young HA. Interleukin-10 And the immune response against cancer: a counterpoint[J]. J Leukoc Biol,2005,78(5):1043-1051.
- [11]潘会君,陈中建,章丹丹.知母皂苷 AⅢ 对 2 种黑色素瘤细胞生长及巨噬细胞活化的影响[J]. 中国药师,2015,18(2):181-185.
- [12]叶颖霞,林岚,赵菊香,等.杜仲叶多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材,2015,38(7):1496-1498.
- [13]罗辉,周元科,邓媛媛,等.茯苓酸性多糖调节免疫功能活性研究[J]. 中药材,2015,38(7):1502-1504.
- [14]Murray P J,Wynn T A. Wynn. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. Nat Rev Immunol,2011,11(11):723-737.
- [15]Solinas G,Germano G,Mantovani A,et al. Tumor-associated macrophages(TAM) as major players of the cancer-related inflammation[J]. J Leukoc Biol,2009,86(5):1065.
- [16]Sica A,Allavena P,Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection[J]. Cancer Lett,2008,267(2):204-215.
- [17]Biswas S K,Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm[J]. Nat Immunol,2010,11(10):889.
- [18]赵兴洪,殷中琼,贾仁勇,等.川明参多糖及其硫酸化物对免疫低下小鼠的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(1):52-56.
- [19]Gigante M,Blasi A,Loverre A,et al. Dysfunctional DC subsets in RCC patients: ex vivo correction to yield an effective anti-cancer vaccine[J]. Mol Immunol,2009,46(5):893-901.
- [20]Miller LJ,Kurtzman SH,Wang Y,et al. Expression of interleukin-8 receptors on tumor cells and vascular endothelial cells in human breast cancer tissue[J]. Anticancer Res,1998,18(1A):77-81.
- [21]Jackson MW,Roberts JS,Heckford SE,et al. A potential autocrine role for vascular endothelial growth factor in prostate cancer[J]. Cancer Res,2002,62(3):854-859.
- [22]Takahashi A,Kono K,Itamura J,et al. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer[J]. Oncology,2002,62(2):121-127.
- [23]邱波,荆雪宁,武继彪,等.黄芪多糖诱导的树突状细胞疫苗对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤作用研究[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(1):44-47.
- [24]卢雯平,李向英,李晓,等.益气活血解毒中药联合树突状细胞疫苗对荷瘤小鼠免疫抑制的调控[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(3):46-48.
- [25]李红英,陈红霞,汪蕾.人参皂苷 Rb1 拮抗达沙替尼抑制 NK 细胞杀伤卵巢癌的研究[J]. 中国现代应用药学,2014,31(3):293-297.
- [26]陈嘉屿,胡林海,吴红梅,等.党参多糖类对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(17):1357-1362.
- [27]宋添添,牟瑛,张桂英.白桦脂醇的体内抗肿瘤作用及机制[J]. 世界中医药,2014,9(7):916-922.
- [28]Sheng L,Chen J,Li J,et al. An exopolysaccharide from cultivated Cordyceps sinensis and its effects on cytokine expressions of immunocytes[J]. Appl Biochem Biotechnol,2011,163(5):669-678.
- [29]Zhu J,Paul WE. Peripheral CD4⁺ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors[J]. Immunol,2010,238(1):247-262.
- [30]罗雪菲,顾国龙,兰太进.余甘子叶提取物对荷瘤小鼠外周血 T 淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺ 亚群的影响[J]. 广西中医药大学学报,2015,18(2):4-6.
- [31]唐娟,孔珍,纪海,等.麒麟菜多糖对 H22 肝癌移植瘤的抑制作用研究[J]. 现代食品科技,2015,31(1):1-5.
- [32]付盈盈,李林,章激,等.去甲斑蝥素对非小细胞肺癌模型小鼠免疫功能的影响[J]. 实用药物与临床.2015,18(6):662-665.