

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.06.009

• 文献综述 •

中药调节肿瘤免疫微环境发挥抗肿瘤作用研究进展^{*}

亘增旺姆¹ 韩广素¹ 李晨露¹ 易屏^{2△} 彭泽³ 李灵丽⁴

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹中西医结合研究所,²中西医结合科,武汉 430030

³重庆医科大学中医药学院,重庆 400016

⁴武汉大学附属同仁医院中医科,武汉 430000

关键词 肿瘤微环境;肿瘤免疫;中药;抗肿瘤;研究进展

中图分类号 R273;R730.51 **文献标志码** A

近年来,分子靶向治疗、免疫治疗、介入治疗等多种肿瘤相关新型治疗方法不断取得突破,许多肿瘤患者从中受益,病情得到有效缓解。但癌症仍是当前全球主要死亡原因之一,死亡率仅次于缺血性心脏病^[1]。在中国,癌症作为最常见的死亡原因,严重威胁人们的身心健康^[2]。肿瘤免疫疗法是当前肿瘤治疗和药物开发的最新热点,其通过改善 T 细胞耗竭、增加 T 细胞浸润以及 T 细胞杀伤功能重新驱动肿瘤组织内固有免疫细胞杀伤功能,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,从而清除肿瘤细胞。但在临床应用中,一部分患者并不能对免疫疗法产生有效应答,还有一些先前能够产生有效免疫应答的患者在后续治疗中产生耐药性^[3]。对于这一困局,多项研究结果提示免疫治疗的低应答可能与肿瘤免疫微环境中呈现的抑制环境高度相关^[4]。在传统中医药理论中,肿瘤之发生发展多为脏腑虚损、损伤正气,久之则气滞、血瘀、痰湿、毒结等病理因素互生所致。中医主张以“扶正”兼“祛邪”作为基本原则治疗肿瘤,“扶正”即为增强机体的抗癌免疫力,而“祛邪”则为直接实现抑制肿瘤细胞生长、增殖、侵袭和迁移的作用^[5]。传统中药对肿瘤的抑制作用不仅体现在它能明显抑制肿瘤细胞本身的增殖、侵袭和转移上,还与其不错的免疫调节相关。基于此,本文着重探讨中药在肿瘤中发挥的免疫调节作用,重点阐述中药在癌症中的“扶正”作用。

1 肿瘤微环境

肿瘤细胞与正常细胞的差异越大,就越有可能被免疫细胞识别、杀伤。但在免疫系统杀伤肿瘤细胞的过程中,不断分裂的肿瘤细胞会逐渐降低其免疫原性,从而逃逸免疫系统的识别与杀伤,最终免疫系统变相地选择了免疫原性较低的肿瘤细胞,促使肿瘤实现免疫逃逸^[6]。

肿瘤组织内不仅含有高度异质的肿瘤细胞群,还包含未转化的免疫细胞和非免疫细胞,它们共同组成极其复杂的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。浸润的非免疫细胞主要有癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、血细胞、淋巴血管细胞。在不同的肿瘤组织中,浸润的免疫细胞成分表现得复杂多变,但通常都包括 CD4⁺T 细胞群、CD8⁺T 细胞群、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TAN)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)和 B 细胞^[7]。依照它们对肿瘤的不同作用,可以将它们分为肿瘤促进型免疫细胞、肿瘤抑制型免疫细胞^[8]。

免疫细胞在不同肿瘤组织内有着不同的空间分布状态,大部分研究将肿瘤免疫微环境大致分为 3 类表型^[9]。第 1 类是以肿瘤实质中浸润大量 T 细胞为特征的免疫炎症表型,在有些文献中拥有这种表型的肿瘤组织被称为“热”肿瘤,大部分免疫治疗有效应答的患者通常都是这种表型。第 2 类是以免疫细胞浸

^{*} 国家自然科学基金资助项目(No. 82174457)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: pyi219@163.com

润肿瘤间质组织为特征的免疫排斥表型。这类肿瘤组织实质内较少有免疫细胞浸润,拥有这种表型的肿瘤被称为“冷”肿瘤,并且认为与免疫治疗低应答以及不良预后相关。第 3 类是以肿瘤实质与间质均缺乏免疫细胞浸润为特征的免疫荒漠表型,这类肿瘤几乎不对免疫疗法产生应答。

2 中药增强 TME 中免疫杀伤功能

一般认为,在肿瘤中发挥杀伤抑制作用的免疫细胞有效应 T 细胞、NK 细胞、DC 细胞、M1 型 TAM、N1 型 TAN^[8]。其中 DC 细胞和效应 CD4⁺ T 细胞为 CD8⁺ T 细胞呈递抗原并提供共刺激信将其活化,CD8⁺ T 细胞被激活为细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells,CTL)。CTL 通过颗粒胞吐和 Fas 配体介导的细胞凋亡作用杀伤肿瘤细胞,它还可以分泌干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)诱导癌细胞的细胞毒性^[10]。NK 细胞主要通过释放穿孔素和颗粒酶诱导靶细胞凋亡来杀伤肿瘤细胞^[11]。近年来也有文献^[12]报道,具有细胞毒性的 CD4⁺ T 细胞可以分泌颗粒酶 A、颗粒酶 B 和穿孔素发挥抗肿瘤作用。

TAM 起源于外周血单核细胞,它们受到来自肿瘤微环境中基质细胞和肿瘤细胞产生的各种细胞因子、趋化因子和生长因子的作用,迁移到肿瘤组织分化为 TAM。活化的 M1 型 TAM 分泌促炎细胞因子如白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、IL-12、IL-23 和 TNF- α ,参与肿瘤杀伤反应^[13]。与 M1 型相反,M2 型不仅可以产生抗炎细胞因子抑制肿瘤免疫,还能促进血管生成和基质重塑,促进肿瘤进展和转移。因此,人们将 M2 型 TAM 转化为 M1 型 TAM 或者提高 M1 型 TAM 的浸润比例作为一个较为理想的肿瘤治疗方向^[14]。

TAN 不仅可以通过分泌的细胞因子和趋化因子募集其他具有抗肿瘤活性的免疫细胞,它还可以通过活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生的超氧化物和过氧化氢、中性粒细胞颗粒中所含的各种细胞毒性化合物、中性粒细胞抗体依赖性的细胞毒性抑制肿瘤^[15]。在大部分文献中,将直接或间接抑制肿瘤生长的中性粒细胞表型称作 N1 型 TAN^[16]。N2 型 TAN 通常被认为直接或间接促进肿瘤的发生发展,它可以通过分泌细胞外基质重塑酶和促血管生成因子促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞播散^[17]。

2.1 中药增强肿瘤组织 T 细胞浸润,增强 CTL 活性

在中药中,吴茱萸碱可通过抑制 MUC1-C/PD-L1

表达,增强 CD8⁺ T 细胞功能抑制非小细胞癌活性^[18]。Ji Lv 等^[19]用葛根芩连汤和抗小鼠 PD-1 抗体联合治疗小鼠结肠癌,发现葛根芩连汤通过调节肠道菌群显著增加外周血和肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞浸润来抑制肿瘤。Xu H 等^[20]研究证实,苍术内酯 I 在结肠癌中与 PSMD4 结合,增强 MHC-I 介导的抗原提呈,促进 CD8⁺ T 细胞毒性。Yang Y 等^[21]发现复方苦参液通过 TNFR1 介导的 NF- κ B 和 p38MAPK 信号级联缓解肿瘤相关巨噬细胞免疫抑制,促进 CD8⁺ T 细胞增殖和增强 CTL 细胞毒性。Nie X 等^[22]研究的以夏枯草、葛根和蛇莓组成的中药抗癌“鸡尾酒”能调节肠道免疫菌群-TH17 轴激活肿瘤免疫,杀伤结肠癌细胞。Jiang ZB 等^[23]发现白花丹素通过下调 ARF1 和提高 CD8⁺ T 细胞浸润,激活抗肿瘤免疫从而抑制非小细胞肺癌进展。Deng X 等^[24]用生姜提取物姜辣素 6 治疗异种移植小鼠模型,发现生姜促进肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞中线粒体生物发挥抗肿瘤作用。Deng X 等^[25]报道,枸杞多糖促进 H22 荷瘤小鼠体内 CD8⁺ T 细胞浸润并抑制 Treg 细胞增加,同时抑制血清中转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)和 IL-10 的分泌从而降低 T 细胞耗竭表型,维持免疫细胞毒性以诱导 H22 荷瘤小鼠的全身和局部免疫应答。Hao H 等^[26]发现脱水淫羊藿以 T 细胞依赖的方式有效降低小鼠 B16F10 黑色素瘤和 MC38 结直肠肿瘤的肿瘤负荷。Zhu H 等^[27]研究证实,人参皂苷通过调节肠道菌群来促进抗肿瘤免疫和调节 Nrf2、NF κ B 通路,从而改善肠道黏膜炎症,提高环磷酸胺抗肿瘤效率。Yan F 等^[28]发现,养阴扶正解毒方通过缓解 T 细胞耗竭和对抗肿瘤免疫抑制,增强 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫应答。Sun M 等^[29]报道,香菇多糖在膀胱癌小鼠模型中诱导巨噬细胞活化、促进 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞增殖并上调 IFN- γ 和 IL-2 表达,同时抑制 MDSCs 和 Treg 细胞。Liu Y 等^[30]研究结果提示,小檗碱抑制 CSN5 的去泛素化活性,下调肿瘤细胞表达 PD-L1,从而促进抗肿瘤免疫。以上研究证实中药可增强肿瘤组织中 T 细胞浸润,增强 CTL 活性。

2.2 中药促进 TAM 由 M2 型向 M1 型转化

Wang L 等^[31]用传统古方玉屏风汤治疗原位 Lewis 荷瘤小鼠发现,玉屏风汤显著延长了荷瘤小鼠的存活期,并增加了 CD4⁺ T 细胞和 M1 巨噬细胞的百分比以及 CD4⁺ T 细胞的细胞毒性。Li H 等^[32]研究证实,人参皂苷 Rh2 具有在肿瘤微环境中将 TAM 从 M2 亚群转化为 M1 的潜力,并阻止肺癌细胞迁移。

Deng XX 等^[33]报道,蒲公英提取物通过抑制 IL-10/STAT3/PD-L1 免疫抑制信号通路,抑制 TAMs 微环境中 M2 表型,促进 TAM 从 M2 到 M1 表型极化。Yin L 等^[34]研究结果证实,白头翁皂苷 A3 靶向 TLR1/NF- κ B/MAPK 信号通路诱导 M1 巨噬细胞极化以抑制乳腺肿瘤发生。Li C 等^[35]发现,黄芪多糖通过抑制 M2 巨噬细胞,增强肿瘤组织中 M1 型 TAM 浸润比例抑制肝癌生长。Jin Z 等^[36]用中药复方消水方治疗恶性胸腔积液小鼠模型,发现消水方能通过激活自噬介导 M1 型 TAM 细胞极化改善恶性胸腔积液。在 Pang L 等^[37]的实验中,补肺汤被验证可以通过抑制 IL-10 和 PD-L1 削弱 TAM 诱导的非小细胞肺癌免疫抑制。Zhuang H 等^[38]的研究结果证实,槐定碱通过 TLR4/IRF3 途径抑制巨噬细胞介导的免疫抑制,随后上调 CD8⁺ T 细胞毒性抑制胃癌。此外,Zhang S 等^[39]人报道,小檗碱可以下调中性粒细胞表面 CD133、CD309 分子表达,维持中性粒细胞 N1 表型以逆转癌细胞耐药。以上研究证实中药还可以通过促进 TAM 由 M2 型向 M1 型转化从而发挥抗癌作用。

3 中药抑制 TME 中的肿瘤促进免疫细胞

在 TME 中,除了肿瘤抑制性免疫细胞,还有促进肿瘤发生发展作用的免疫细胞。主要有调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)两大类^[8]。

3.1 中药抑制调节性 T 细胞的分化和活性

调节性 T 细胞最初被定义为高表达 CD25 分子的 CD4⁺ T 细胞,但人们逐渐观察到叉头框蛋白 P3 (fork head box protein P3, Foxp3) 是 Treg 细胞生成和维持其肿瘤免疫抑制功能的重要调节基因和特异性标志^[40]。肿瘤中的 Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ Treg 细胞大多处于活化和高度增殖状态,肿瘤浸润 Treg 细胞通常表达较高水平的 T 细胞活化相关细胞表面分子(如 CD25、CTLA-4、PD-1),它们能够抑制 CTL 对癌细胞的杀伤反应^[41]。Wu L 等^[42]研究发现,大黄廬虫丸通过调节 Treg/Th1 平衡改善肝细胞癌小鼠的免疫抑制状态。Chen S 等^[43]的研究结果提示,黄芩素通过减少表达 TNFR2 的 Foxp3⁺ Treg 细胞增强抗肿瘤免疫。Guo J 等^[44]发现冬凌草素调节 TGF- β 受体分布抑制 Treg 细胞浸润从而抑制三阴性乳腺癌细胞生长。在 Yu P 等^[45]的实验中,臭椿酮通过靶向 c-Jun-PD-L1 途径抑制 Tregs 的功能,从而抑制黑色素瘤的进展并增强抗 PD-L1 的疗效。Fang T 等^[46]研究者验

证,参麦注射液通过 miR-4/GPER1 轴抑制 Treg 细胞分化,改善甲状腺癌患者术后免疫功能。

3.2 中药抑制 MDSC 细胞

MDSC 主要由粒细胞、多核 MDSCs (PMN-MDSCs)、单核 MDSCs (M-MDSCs) 组成^[47]。MDSC 不仅可以促进肿瘤血管生成、癌细胞迁移,还能产生精氨酸酶(arginase, ARG)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和免疫抑制细胞因子(如 TGF- β 和 IL-10)来抑制 T 细胞功能^[48]。Zhang S 等^[49]发现,扶正祛邪方通过 IL-1 β /NF- κ B 信号通路调控 MDSCs 预防肺腺癌复发和转移。Tian S 等^[50]报道,保元解毒方通过 TGF- β /CCL9 途径抑制 MDSC 在肿瘤转移前微环境中积累。Yang X^[51]的研究结果提示,黄芩汤通过调节 IDO 活性和降低 MDSC 来削弱肿瘤免疫逃逸,增加 M1 型 TAM 浸润并抑制 IL-4 降低 M2 型 TAM 极化,发挥抑制肝癌作用。

4 总结与展望

基于“扶正”兼“祛邪”的治则,中药在肿瘤治疗上展现出卓越的能力。当前肿瘤治疗药物的开发方向越加关注机体本身的免疫能力,除了强调实现直接杀伤肿瘤细胞还着重于驱动机体自身免疫,这与传统中医诊疗观念不谋而合。此外,以上基础研究证明,中药可能通过增强 CTL 在肿瘤组织中的浸润,减少 T 细胞耗竭和促进 M2 巨噬细胞向 M1 转化,增强肿瘤免疫杀伤能力。同时它能抑制 Treg 细胞分化与 MDSCs 聚集重塑肿瘤微环境,抑制肿瘤实现免疫逃逸。

总体而言,中药在肿瘤治疗药物开发领域具有巨大潜力,但仍需更多高质量的基础研究以及临床研究对中药治疗肿瘤的疗效加以验证。

参 考 文 献

- [1] Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology[J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(4): 217-222.
- [2] Maomao C, He L, Dianqin S, et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-1138.
- [3] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [4] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy[J]. Immunity, 2020, 52(1): 17-35.
- [5] Li Z, Feiyue Z, Gaofeng L. Traditional Chinese medicine and lung cancer--From theory to practice [J]. Biomed

- Pharmacother, 2021, 137:111381.
- [6] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329-360.
- [7] Balta E, Wabnitz GH, Samstag Y. Hijacked immune cells in the tumor microenvironment: molecular mechanisms of immunosuppression and cues to improve T cell-based immunotherapy of solid tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11):5736.
- [8] Lei X, Lei Y, Li JK, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470:126-133.
- [9] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3):197-218.
- [10] Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8509-8521.
- [11] Liu S, Galat V, Galat Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):7.
- [12] Takeuchi A, Saito T. CD4 CTL, a cytotoxic subset of CD4⁺ T cells, their differentiation and function[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:194.
- [13] Aras S, Zaidi MR. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(11):1583-1591.
- [14] Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11):799-820.
- [15] Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment [J]. *Blood*, 2019, 133 (20):2159-2167.
- [16] Antuamwine BB, Bosnjakovic R, Hofmann-Vega F, et al. N1 versus N2 and PMN-MDSC: A critical appraisal of current concepts on tumor-associated neutrophils and new directions for human oncology[J]. *Immunol Rev*, 2023, 314(1):250-279.
- [17] Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor associated neutrophils. Their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1146.
- [18] Jiang ZB, Huang JM, Xie YJ, et al. Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8⁺ T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):249.
- [19] Lv J, Jia Y, Li J, et al. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):415.
- [20] Xu H, Van der Jeught K, Zhou Z, et al. Atractylenolide I enhances responsiveness to immune checkpoint blockade therapy by activating tumor antigen presentation [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(10):e146832.
- [21] Yang Y, Sun M, Yao W, et al. Compound kushen injection relieves tumor-associated macrophage-mediated immunosuppression through TNFR1 and sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1):e000317.
- [22] Nie X, Geng Z, Liu J, et al. Chinese herbal medicine anti-cancer cocktail soup activates immune cells to kill colon cancer cells by regulating the gut microbiota-Th17 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:963638.
- [23] Jiang ZB, Xu C, Wang W, et al. Plumbagin suppresses non-small cell lung cancer progression through downregulating ARF1 and by elevating CD8⁺ T cells[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169:105656.
- [24] Deng X, Chen D, Sun X, et al. Effects of ginger extract and its major component 6-gingerol on anti-tumor property through mitochondrial biogenesis in CD8⁺ T cells[J]. *J Food Sci*, 2022, 87(7):3307-3317.
- [25] Deng X, Luo S, Luo X, et al. Polysaccharides from Chinese Herbal Lycium barbarum induced systemic and local immune responses in H22 tumor-bearing Mice[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:3431782.
- [26] Hao H, Zhang Q, Zhu H, et al. Icaritin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(12):2235-2244.
- [27] Zhu H, He YS, Ma J, et al. The dual roles of ginsenosides in improving the anti-tumor efficiency of cyclophosphamide in mammary carcinoma mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265:113271.
- [28] Yan F, Wang X, Xie Y, et al. Yangyin Fuzheng Jiedu prescription exerts anti-tumor immunity in hepatocellular carcinoma by alleviating exhausted T cells[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91:153722.
- [29] Sun M, Bu R, Zhang B, et al. Lentinan inhibits tumor progression by immunomodulation in a mouse model of bladder cancer [J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19:1534735420946823.
- [30] Liu Y, Liu X, Zhang N, et al. Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity via inhibiting the deubiquitination activity of CSN5 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12):2299-2312.
- [31] Wang L, Wu W, Zhu X, et al. The ancient Chinese decoction Yu-Ping-Feng Suppresses orthotopic lewis lung cancer tumor growth through increasing M1 macrophage po-

- larization and CD4⁺ T cell cytotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1333.
- [32] Li H, Huang N, Zhu W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):579.
- [33] Deng XX, Jiao YN, Hao HF, et al. Taraxacum mongolicum extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274:113978.
- [34] Yin L, Fan Z, Liu P, et al. Anemoside A3 activates TLR4-dependent M1-phenotype macrophage polarization to represses breast tumor growth and angiogenesis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 432:115755.
- [35] Li C, Pan XY, Ma M, et al. Astragalus polysacharin inhibits hepatocellular carcinoma-like phenotypes in a murine HCC model through repression of M2 polarization of tumour-associated macrophages[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1533-1539.
- [36] Jin Z, Shen C, Zhang H, et al. Chinese medicine Xiaoshui decoction inhibits malignant pleural effusion in mice and mediates tumor-associated macrophage polarization by activating autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249:112412.
- [37] 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.
- [38] Zhuang H, Dai X, Zhang X, et al. Sophoridine suppresses macrophage-mediated immunosuppression through TLR4/IRF3 pathway and subsequently upregulates CD8⁺ T cytotoxic function against gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109636.
- [39] Zhang S, Zhou L, Zhang M, et al. Berberine maintains the neutrophil N1 phenotype to reverse cancer cell resistance to doxorubicin[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1658.
- [40] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T(Treg)cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7):2080-2089.
- [41] Wolf D, Sopper S, Pircher A, et al. Treg(s) in cancer: Friends or foe? [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11):2598-2605.
- [42] Wu L, Yang FR, Xing ML, et al. Multi-material basis and multi-mechanisms of the Dahuang Zhechong pill for regulating Treg/Th1 balance in hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100:154055.
- [43] 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.
- [44] Guo J, Chen T, Ma Z, et al. Oridonin inhibits 4 T1 tumor growth by suppressing Treg differentiation via TGF-beta receptor[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106831.
- [45] Yu P, Wei H, Li K, et al. The traditional chinese medicine monomer Ailanthone improves the therapeutic efficacy of anti-PD-L1 in melanoma cells by targeting c-Jun [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):346.
- [46] Fang T, Li J, Wu X. Shenmai injection improves the post-operative immune function of papillary thyroid carcinoma patients by inhibiting differentiation into Treg cells via miR-103/GPER1 axis[J]. *Drug Dev Res*, 2018, 79(7):324-331.
- [47] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2):108-119.
- [48] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4):253-268.
- [49] Zhang S, Chen W, Wang Y, et al. Chinese herbal prescription Fu-Zheng-Qu-Xie prevents recurrence and metastasis of postoperative early-stage lung adenocarcinoma: A prospective cohort study followed with potential mechanism exploration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6673828.
- [50] Tian S, Song X, Wang Y, et al. Chinese herbal medicine Baoyuan Jiedu decoction inhibits the accumulation of myeloid derived suppressor cells in pre-metastatic niche of lung via TGF-beta/CCL9 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110380.
- [51] Yang X, Lam W, Jiang Z, et al. YIV-906 potentiated anti-PD1 action against hepatocellular carcinoma by enhancing adaptive and innate immunity in the tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13482.

(收稿日期:2023-08-09)