

中药小分子靶向肿瘤相关巨噬细胞在消化道肿瘤的研究进展

蔡雨萌¹, 张晓青², 赵戈蕾¹, 张山¹, 刘培民^{1*}, 李东东^{1*}

(1. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002;

2. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052)

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞作为人体主要的免疫细胞,是维持肿瘤微环境稳态的关键因素,由于其高度的可塑性,可在不同的条件下极化为不同的亚型:经典活化巨噬细胞M1和选择性活化巨噬细胞M2,其中M1型巨噬细胞具有吞噬功能,抑制肿瘤生长;M2型可抑制免疫微环境,促进肿瘤发生和免疫逃逸。近年来研究发现,中药小分子在消化道肿瘤领域研究广泛,其通过增强抗肿瘤巨噬细胞活性,巨噬细胞极化,产生抗肿瘤活性,靶向干预肿瘤相关巨噬细胞的策略在抑制消化道肿瘤的发展方面颇具潜力。该文概述中药小分子靶向肿瘤相关巨噬细胞抗消化道肿瘤的研究现状及其意义,以期为后续深入研究提供参考。

[关键词] 中药小分子; 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs); 消化道肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫微环境; 研究进展

[中图分类号] R242;R2-0;R259;R273;R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0271-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242491 **[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.20240813.1310.003>

[网络出版日期] 2024-08-13 19:13:59

Mechanism of Small Molecules of Traditional Chinese Medicine Targeting Tumor-associated Macrophages in Gastrointestinal Tumors: A Review

CAI Yumeng¹, ZHANG Xiaoqing², ZHAO Gelei¹, ZHANG Shan¹, LIU Peimin^{1*}, LI Dongdong^{1*}

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

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 50052, China)

[Abstract] Tumor-associated macrophages (TAMs), as the main immune cells in the human body, are key factors in maintaining the homeostasis of the tumor microenvironment. With high plasticity, they can polarize into the classically activated (M1) macrophages or alternatively activated (M2) macrophages under different conditions. M1 macrophages can inhibit tumor growth by phagocytosis, and M2 can inhibit the immune microenvironment to promote tumorigenesis and immune escape. Small molecules of traditional Chinese medicine have been widely studied in gastrointestinal tumors. These small molecules exert anti-tumor activity by enhancing TAM activity and promoting the polarization of macrophages. Targeted intervention in TAMs with these molecules has the potential to inhibit the development of gastrointestinal tumors. This article summarizes the research status and significance of small molecules of traditional Chinese medicine targeting TAMs against gastrointestinal tumors, aiming to provide reference for the future studies in this field.

[Keywords] small molecules of traditional Chinese medicine (TCM); tumor-associated macrophages (TAMs); gastrointestinal tumors; tumor microenvironment; immune microenvironment; research progress

[收稿日期] 2024-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82204981);河南省中医药科学研究专项(2021JDZX2002,20-21ZY2115);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ08);河南省中医院博士科研基金项目(2023BSJJ02)

[第一作者] 蔡雨萌, 硕士, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究, E-mail:ccc12122024@163.com

[通信作者] * 刘培民, 博士, 教授, 三级研究生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究, E-mail:lpm202302@163.com;

* 李东东, 博士, 主治医师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究, E-mail:991693226@qq.com

消化道肿瘤(GT)约占全球癌症新发病例和死亡病例的50%以上^[1],主要包括食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌等^[2],其逐年上升的发病率及死亡率引起学者广泛关注,尽管现代医学在GT诊断和治疗方面取得了重大进展,但预后欠佳,因此,开发新的治疗策略以提高GT治疗效果是当前亟需解决的重大科学问题。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境(TME)中浸润最丰富的免疫细胞,约占总免疫细胞计数的30%~50%^[3],研究表明,TAMs与肿瘤的发生、发展、血管生成和转移有关^[4],并参与相关肿瘤细胞的增殖、侵袭、免疫逃逸及化疗耐药等,其可能是肿瘤潜在的治疗靶点。因此,调节GT中TAMs的功能俨然是免疫治疗的新方向。祖国医学认为肿瘤发生发展的根本原因在于“正虚邪聚”,机体正气不足、邪气亢盛导致TME的变化,形成慢性炎症等恶劣微环境,促进肿瘤发生发展。随着中医药和TAMs的研究不断深入,表明中药小分子可调控TAMs相关途径干预GT发生发展。本文将基于TAMs有关机制出发,探讨中药小分子在GT防治中的研究现状及意义,以为后续研究提供参考。

1 TAMs

TME在恶性肿瘤的侵袭行为中起着至关重要的作用,TAMs是TME中最丰富的浸润免疫细胞,发挥着中心调控作用其具有显著的异质性和可塑性,分为经典活化的M1型和交替活化的M2型,并在特定微环境中不同信号的刺激下呈动态变化^[5]。M1型TAMs主要负责肿瘤的杀伤和抑制,常见的生物标记物为CD80、CD86和CD64;而M2型TAMs则参与肿瘤的发生、发展和转移。其中,M1型TAMs表现出促炎和抗肿瘤表型,可以通过1型辅助性T细胞(Th1)因子如 γ 干扰素(IFN- γ)、Toll样受体(TLR)激动剂和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)诱导,表达和产生高水平的促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 α / β 、IL-6、IL-12和IL-23来抑制肿瘤的生长^[6]。M2型TAMs特征是产生促进肿瘤进展的抗炎细胞因子,其由IL-4和IL-13诱导、或通过信号转导和转录激活因子6(STAT6)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、细胞因子信号转导抑制因子2(SOCS2)等转录因子的调控分泌出IL-10、IL-12、IL-23、转化生长因子- β (TGF- β),并高表达CD206、CD163和精氨酸酶-1(Arg-1)等因子,减弱肿瘤部位的炎症反应,从而抑制机体抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤进展、远处转移^[7]。在肿瘤进展的初始阶段,M1型为优势

表型,然而,肿瘤细胞或CD4⁺T细胞释放IL-4、CSF-1、TGF- β 和Arg-1等细胞因子,诱导M1型TAMs逐渐向M2型转化,促进肿瘤生长和血管生成^[8]。M1及M2型TAMs结构图见增强出版附加材料。

2 TAMs在GT中的作用机制

2.1 TAMs参与GT细胞增殖和侵袭转移

TAMs与肿瘤的生长密切相关,通过与其相互作用并分泌细胞因子如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF- β 、肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子受体(EGFR)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等刺激肿瘤细胞增殖。TAMs与食管鳞癌共培养促进肿瘤细胞高表达膜联蛋白A10(ANXA10),进而磷酸化蛋白激酶B(Akt)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路促进肿瘤细胞增殖^[9]。据报道,通过激活IL-6/STAT3通路,可改变巨噬细胞的M1/M2极化来加速肝细胞癌的进展^[10]。另有证据表明,TAMs通过释放各种细胞因子和炎症介质(如IL-6、IL-8等),在癌细胞转移过程中促进癌细胞的上皮-间质转化(EMT),增强肿瘤细胞侵袭能力,抑制正常抗原呈递,下调T细胞识别能力,破坏肿瘤细胞;TAMs还提供基质重塑酶和组织蛋白酶,并通过调节基质金属蛋白酶(MMP)-7、MMP-9等,促进肿瘤细胞从原发部位迁移^[11-12]。

2.2 TAMs促进GT的血管生成

肿瘤血管生成以内皮细胞的TME为基础,新生血管是肿瘤侵袭和转移的主要途径,为GT生长提供营养和氧气,并促进GT的转移。在恶性肿瘤中,TAMs的密度与肿瘤血管生成密切相关。TAMs通过释放血管内皮生长因子(VEGF)和EGF促进肿瘤微血管和淋巴结的生长,从而加速肿瘤细胞的增殖。TAMs在小鼠结肠癌模型中分泌丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶2(MK2),增加肿瘤中CXC趋化因子配体12(CXCL12)的表达,从而促进肿瘤进展和血管生成^[13]。在食管癌TAMs释放的CC趋化因子配体3(CCL3)通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/ERK信号通路上调食管恶性肿瘤细胞系中VEGF的表达^[14]。

2.3 TAMs参与GT免疫抑制微环境的形成

TAMs通过免疫抑制作用促进肿瘤进展。TAMs是肿瘤中主要的免疫调节细胞,参与抑制TMEs中的细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)的反应。高效抑制肿瘤免疫主要依赖于CD8⁺T细胞的活化,然而,TAMs利用不同机制直接或间接地使CTLs失

活,从而促进肿瘤的免疫逃逸和发展。在结肠癌模型中发现,CD30L缺乏不仅增加 TAMs 上程序性死亡因子配体-1(PD-L1)过表达,并可选择性的上调 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞上 PD-L1 的表达,使 T 细胞的活化和分化以及效应细胞因子的分泌受到抑制,从而削弱了 T 细胞提供的抗肿瘤免疫反应^[15]。此外, TAMs 除了招募免疫抑制 T 细胞外,还能够通上调干扰素调节因子 8(IRF8)等多种途径的表达,使 TME 中 CD8⁺T 淋巴细胞的进一步耗竭,进而促进肿瘤进展^[16-17]。

2.4 TAMs 促进 GT 细胞的耐药性 TAMs 与肿瘤细胞产生错综复杂的信号传导交叉,产生肿瘤细胞耐药性,并调节肿瘤组织中化疗药物的传导,其在化疗治疗中具有双重作用:一方面提高治疗效果,但更多的是导致化疗抗药性。M2 巨噬细胞通过分泌 HGF 维持肿瘤生长和转移,显著增强对索拉非尼的耐药性,与索拉非尼敏感性肿瘤细胞相比,M2 型 TAMs 在耐药肿瘤组织中聚集得更多,并产生大量的 HGF,从而吸引更多的 M2 巨噬细胞从周围迁移,并通过反馈调节其增殖,增加肝癌细胞对索拉非尼的耐药性^[18]。M1 和 M2 巨噬细胞的招募在调节肿瘤细胞的耐药性方面发挥了作用,肿瘤组织中的 M1 和 M2 巨噬细胞有助于癌症治疗。TAMs 在 GT 中的作用机制见增强出版附加材料。

3 中药小分子靶向 TAMs 在 GT 中机制

近年研究发现,中医药除了重塑 TME 之外,还能通过多途径调控 M1/M2 型 TAMs 以增强机体抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤的转移和复发,且中药小分子不仅具有来源广、安全性高、不良反应小等独特优势,也随着祖国医学的发展,被证实其在通过调控 TAMs 抑制 GT 的增殖、迁移及耐药性上发挥着极大的作用。

3.1 中药小分子增强 M1 型 TAMs 极化 隐丹参酮是从丹参的干燥根及根茎中提取的一种二萜醌类化合物,JIANG 等^[19]发现隐丹参酮通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路加速巨噬细胞中的糖酵解,显著改善 M1 型 TAMs 的极化状态,有效抑制肝癌细胞。槲皮素是中药槐花提取物,具有显著的抗氧化、抗肿瘤和抗炎活性,WU 等^[20]在体内研究发现,槲皮素通过核转录因子- κ B(NF- κ B)通路干预后 GM-CSF、PD-L1 水平降低,使 M1 型 TAMs 标志物 CD206 细胞比例降低,CD86 细胞比例升高,进而诱导巨噬细胞向 M1 表型极化,抑制肝癌发展。灵芝多糖是灵芝中提取的多糖类化合物,LI 等^[21]研究

发现,灵芝多糖通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B 信号通路上调 M1 表型标志物 CD86、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和促炎细胞因子 IL-12a、IL-23a、IL-27 和 TNF- α 的表达,促使 M1 型 TAMs 极化,另外其通过降低 CD206、Arg-1 和炎症相关细胞因子 IL-6 和 IL-10 的表达来抑制巨噬细胞向 M2 表型极化,从而促进肝细胞癌的生长抑制。棕榈酸从透骨草、女贞子等中草药中提取,ZHANG 等^[22]研究发现,棕榈酸联合 IFN- γ 在体外通过 TLR4 信号通路,增强 M1 样巨噬细胞、减少 M2 样巨噬细胞,通过调节巨噬细胞极化抑制胃癌进展。槐定碱提取自中草药槐树中的天然生物碱,ZHUANG 等^[23]发现槐定碱诱导 TAMs 通过 TLR4/IRF3 轴向 M1 型 TAMs 极化,进一步抑制 M2 型 TAMs 极化,并通过下调胃癌微环境中 CC 趋化因子受体 2(CCR2)的表达抵抗 TAMs 的浸润,进而增强 CD8⁺T 细胞的杀伤功能,缓解 CD8⁺T 细胞的功能耗竭,增强对胃癌细胞的杀伤力。苹果多糖来源于苹果的多糖类化合物,SUN 等^[24]发现苹果多糖通过 TLR4 信号传导使巨噬细胞向 M1 型极化,进而抑制结肠炎相关结直肠癌的发生。红花多糖是从红花花瓣中提取的活性成分之一,已被报道具有抗肿瘤和免疫调控作用,WANG 等^[25]发现红花多糖使巨噬细胞向 M1 型极化,显著抑制氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结直肠癌。灵芝具有增强免疫力和抗炎活性的药理作用,灵芝孢子粉多糖是增强这些作用的主要活性成分。SONG 等^[26]发现灵芝孢子粉多糖可以增加 M1 型巨噬细胞的表达,降低 M2 型巨噬细胞的表达,提高了 M1/M2 的比例,促使 M1 型 TAMs 极化,抑制肝癌细胞生长。CHEN 等^[27]发现牡荆素干预后显著上调小鼠结肠肿瘤组织中 M1 巨噬细胞极化,防止小鼠结肠炎相关的癌变。综上发现,中药小分子中药具有增强 M1 型 TAMs 抗肿瘤作用的能力,可直接促进 M1 型巨噬细胞极化,还能通过调控 M1 标志物(CD206、CD86、iNOS)或靶向相关信号通路(NF- κ B、MAPK/NF- κ B、TLR4/IRF3、TLR4)增强 M1 型巨噬细胞的极化,以抑制 GT 的发生发展。

3.2 中药小分子抑制 M2 型 TAMs 极化 肉豆蔻衣木脂素是具有天然活性的木脂素,CHE 等^[28]发现肉豆蔻衣木脂素通过活性氧(ROS)介导的 PI3K/Akt 信号通路抑制巨噬细胞 M2 极化,从而阻止结直肠癌转移。白皮杉醇是一种多酚类化合物,广泛存在于大戟、桂皮等中草药中,具有抗氧化、抗炎、调节免疫功能等多种药理活性,CHIOU 等^[29]发现白皮杉

醇干预后限制M2样巨噬细胞的极化和阻断M2样极化巨噬细胞与癌细胞之间存在的TGF- β_1 正反馈信号通路,有效地阻止了结直肠癌SW480细胞的侵袭性特征和干性。柴胡皂苷D是具有抗炎和抗肿瘤活性的三萜类化合物,XU等^[30]发现其通过下调磷酸化STAT6水平和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,减少M2巨噬细胞极化的转变,抑制胰腺癌的迁移。香叶木素是一种存在于柑橘、菊花等植物的黄酮类化合物,ZHANG等^[31]发现香叶木素通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子2(TrAF2)/NF- κ B信号通路干扰M2表型巨噬细胞极化,从而抑制胃癌细胞的生长和侵袭。黄芪甲苷是从中药黄芪中分到的皂苷类物质,MIN等^[32]人发现黄芪甲苷通过TLR4/NF- κ B/STAT3信号通路,抑制巨噬细胞M2极化来抑制肝癌的增殖、侵袭和迁移能力。黄卡瓦胡椒素B是从良姜的根茎中提取的,具有较强的抗肿瘤细胞增殖作用,研究发现在黄卡瓦胡椒素B激活TGF- β_1 /Smad4通路,显著增强胃癌SGC7901细胞中的iNOS和CD86的表达,降低Arg-1和CD206的表达,减弱了胃癌细胞的M2型巨噬细胞极化诱导能力,抑制胃癌进展^[33]。GU等^[34]发现,黄芪-莪术通过介导Sp1/锌指结构反义转录本1(ZFAS1)/miR-153-3p/CCR5调控轴抑制M2巨噬细胞的极化,抑制结直肠癌肿瘤生长和肿瘤转移。葫芦素B是瓜蒂等葫芦科清热解毒中药的主要药效成分,具有抗肿瘤和抗转移功能三萜类分子。ZHANG等^[35]发现葫芦素B通过下调Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/STAT3信号通路,减少了M2巨噬细胞的极化,从而可减少结直肠癌肿瘤细胞的迁移与增殖。此外,葫芦素B在体内通过调节M2样巨噬细胞和促进TME中CD4⁺和CD8⁺的表达,增强了抗肿瘤免疫力。白桦脂酸是一种具有抗癌活性的天然化合物,GUO等^[36]发现白桦脂酸抑制STAT6磷酸化,降低肝癌微环境中的M2型TAMs极化发挥抗肿瘤作用。LI等^[37]发现黄芪多糖通过抑制TAMs的M2极化抑制小鼠肝癌模型中的肝癌细胞样表型。肿瘤组织内的巨噬细胞大多为M2型,并且发挥促肿瘤作用,因此减少肿瘤内M2型TAMs的数量是一种有效的抗肿瘤治疗策略,而中药小分子直接或间接抑制M2样巨噬细胞极化,抑制肿瘤细胞发生发展。

3.3 中药小分子调控M2型TAMs表型 薯蓣皂苷是中草药薯蓣中的主要成分,XUN等^[38]发现薯蓣皂苷可调节小鼠脾脏中M1/M2巨噬细胞的表型,减少小鼠血液和脾脏中单核细胞髓源性抑制细胞的数

量,另外在体外分化过程中,薯蓣皂苷抑制单核细胞髓源性抑制细胞分化为M2巨噬细胞,对早期结直肠癌发生的具有抑制作用。大黄素是具有抗肿瘤特性的天然蒽醌类化合物,SOUGIANNIS等^[39]发现大黄素处理后小鼠结肠内的M2型TAMs减少,M2/M1型巨噬细胞的比例降低,减轻结直肠癌肿瘤负荷。 β -胡萝卜素是来自沙棘的一种胡萝卜素化合物,LEE等^[40]发现, β -胡萝卜素通过抑制M2型巨噬细胞下调HCT116结肠癌细胞的增殖,同时抑制M2巨噬细胞极化,进而预防结肠癌的发生发展。藁本内酯是从川芎、当归等中草药中提取的苯醌衍生物,YANG等^[41]发现藁本内酯通过阻断YAP介导的肝癌细胞IL-6释放,抑制IL-6R/STAT3信号通路,增加巨噬细胞M2标志物(CD163、Arg-1、CD206、CCL22、IL-10、TGF- β)的水平,从而抑制肝癌细胞诱导的巨噬细胞募集和M2极化。参炔醇是从人参的根中分离出来的中药小分子,MCDONALD等^[42]发现在体外研究证明了人参炔醇通过靶向M2型TAMs,进一步抑制小鼠模型中的结直肠癌发生发展。HU等^[43]发现土贝母皂苷-I可增加CD8⁺细胞毒性T细胞的比例,减少结肠肿瘤小鼠脾脏中M2型巨噬细胞的含量,同时能通过阻断STAT6通路的激活来抑制M2型极化。因此,中药小分子可以通过降低M2-TAMs表型标志物表达水平、抑制M2-TAM表型功能、降低M2巨噬细胞的数量以发挥抑制GT发生发展的作用。

3.4 TAMs的M2表型转化为TME中TAMs的M1表型的能力 芹菜素是黄酮类化合物,VILLALOBOS等^[44]在体内研究表明,芹菜素可以通过诱导含SH2结构域的肌醇5-磷酸酶-1(SHIP-1)重编程TAMs。芹菜素增强SHIP-1的表达,恢复正常的髓系生成,进而减少免疫抑制性M2样TAMs,并在TME中转化为免疫原性M1样TAMs,从而增强抗CD8⁺T细胞肿瘤免疫反应,促进胰腺肿瘤细胞消退。蟾毒灵是中药蟾酥主要活性成分,YU等^[45]发现蟾毒灵可以作为抗肿瘤免疫调节剂,通过抑制p50 NF- κ B的过度表达,控制TAMs从促肿瘤M2向抑肿瘤M1表型的极化,以巨噬细胞依赖的方式激活抗肿瘤T细胞免疫反应,进而抑制肝癌细胞。YIN等^[46]发现大黄素通过miR-26a/TGF- β_1 /Akt调节,诱导M2型巨噬细胞向M1型巨噬细胞转化来抑制肝癌细胞的发生发展。白藜芦醇是虎杖等中草药的提取物,具有免疫调节、抗氧化、抗癌等作用,ZHANG等^[47]人发现白藜芦醇通过抑制CD8⁺

CD122⁺调节性T细胞(Treg)的产生,促进M2型TAMs极化,同时增加IFN- γ 表达的效应CD8⁺T细胞,有效地抑制了荷瘤小鼠的肝癌进展。CHANG等^[48]发现毗黎勒中提取的单宁使TNF- α 、IL-1 β 和iNOS的表达增加,以及Arg-1的表达降低,促进M2型TAMs在体内向抗肿瘤M1表型的极化,逆转了肿瘤细胞驱动的巨噬细胞,从而促进了趋化因子介导的T细胞浸润,恢复了CD8⁺T细胞的细胞毒性功能,显著抑制肝细胞肿瘤生长。LIU等^[49]在体内外试验中发现黄芪甲苷剂量依赖性显著减少M2巨噬细胞,增加M1巨噬细胞,从而使M2巨噬细胞极化为M1表型,抑制CT26结肠癌细胞增殖和诱导细胞凋亡。研究表明,将TAMs从M2复极化为抗肿瘤M1表型,重塑免疫抑制TME成为一种很有前途的抗肿瘤免疫疗法。以上可发现中药小分子通过调控相关通路(SHIP-1、miR-26a/TGF- β_1 /Akt)及巨噬细胞细胞因子(CD8⁺CD122⁺Treg、TNF- α 、IL-1 β 、iNOS、Arg-1)、降低巨噬细胞数量,诱导M2型TAMs向M1型TAMs极化,抑制GT细胞的繁殖。

3.5 其他 丹参水提取物是从中草药丹参中提取的天然化合物,SONG等^[50]发现其通过环氧合酶2(COX2)/前列腺素E₂(PGE₂)级联反应减弱TAMs的肿瘤的浸润,增强结直肠癌的抗PD-L1免疫疗法。小檗碱是从中药黄连中分离的一种生物碱,LING等^[51]发现小檗碱可以通过抑制miR-155-5p表达上调SOCS1的蛋白水平,进而抑制M1型巨噬细胞的极化,减弱巨噬细胞介导的慢性炎症来抑制结肠炎的癌变。YAO等^[52]研究发现,附子粗多糖与乌头碱合用在体外联合干预后小鼠巨噬细胞升高,上调CD4⁺T、CD8⁺T细胞,血清IL-6水平降低,血清IFN- γ 和TNF- α 升高,增强了免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,进一步发挥抗肝癌作用。CHEN等^[53]发现白桦脂酸通过调节胃癌细胞中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)/TGF- β_1 抑制巨噬细胞源性IL-6信号,进而抑制胃癌干性。综上所述,中药小分子通过减弱TAMs的肿瘤的浸润增强抗肿瘤疗效,也可以改变肿瘤细胞所处的微环境,从而在抑制GT发生发展中发挥中心调节作用。调控TAMs抗GT中药小分子总结见增强出版附加材料。

4 总结与展望

TAMs是TME中主要免疫细胞,其通促进肿瘤细胞的繁殖、侵袭和转移、加速血管生成、诱导转移前微环境的形成、加强抗药性和免疫抑制等方式密切参与多种肿瘤相关过程,靶向TAMs已成为肿瘤

免疫治疗的新策略。近年来随着中医药治疗恶性肿瘤研究的不断深入,发现中药小分子通过增加M1型TAMs极化、抑制减少M2型TAMs的数量、阻断TAMs向M2型TAMs极化、抑制M2型TAMs的功能表型、促使M2型向M1型转化、重塑TME免疫抑制环境,以调控TAMs抑制肿瘤生长和转移。因此,中医药靶向TAMs与GT相关细胞之间的动态相互作用,是涉及未来TAMs靶向疗法的主要领域。

祖国医学认为GT病性为正虚邪实之证,多与正气亏虚、情志内伤、瘀毒停滞、饮食劳伤等因素有关。在临床治疗中要扶正(益气)、祛邪(化瘀解毒)为主。本文发现治疗GT的中药小分子药物以益气补虚类、活血化瘀类、清热解毒散结为主,比如灵芝多糖、灵芝孢子粉多糖均从中草药灵芝中提取,其性平、味甘,主要功效为益气血、健脾胃;黄芪多糖、黄芪甲苷均来自“补气圣药”的黄芪,其甘、温,主要功效为补气健脾;隐丹参酮、丹参水提取物提取自中药丹参,其苦、微寒,具有活血化瘀之功等;这些中药单体运用契合了祖国医学对GT病因病机的认识,同时与TAMs密切相关,中医药从扶正祛邪角度以治其本、恢复机体正气,直接或间接地影响TME细胞,抑制GT的发生发展。

虽然中药小分子通过靶向TAMs抗GT治疗策已取得很大进展,但是仍存在以下问题亟待解决:①中药小分子药物靶向TAMs治疗恶性肿瘤的相关研究实验大多数为动物实验,临床验证较为缺乏,临床疗效仍不确切;②中药小分子对于靶向TAMs的抗肿瘤的研究仍处于表面,需要继续深入地挖掘中药小分子靶向TAMs的物质基础以及相关作用机制,使中药在临床上得到更为科学及广泛的使用;③我国中药具有来源广、多靶点的特性,但目前对中药小分子靶向巨噬细胞研究尚有局限,应着眼于他与肿瘤发展各个环节的关系,而不单单是免疫调控及细胞极化,以发挥中医药在治疗肿瘤疾病方面的最大优势。

[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] SHALAPOUR S, KARIN M. Cruel to be kind: Epithelial, microbial, and immune cell interactions in gastrointestinal cancers [J]. Annu Rev Immunol, 2020,

- 38:649-671.
- [3] 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.
- [4] GAO J, LIANG Y, WANG L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:888713.
- [5] YUNNA C, MENGRU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [6] GRZYWA T M, SOSNOWSKA A, MATRYBA P, et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:938.
- [7] ANDERS C B, LAWTON T, SMITH H L, et al. Use of integrated metabolomics, transcriptomics, and signal protein profile to characterize the effector function and associated metabotype of polarized macrophage phenotypes[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(3):667-693.
- [8] LI Y, WANG R, GAO Q. The roles and targeting of tumor-associated macrophages [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(9):207.
- [9] KODAIRA H, KOMA Y I, HOSONO M, et al. ANXA10 induction by interaction with tumor-associated macrophages promotes the growth of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2019, 69(3):135-147.
- [10] ZHAO H, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):263.
- [11] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: Biological roles and clinical therapeutic applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):76.
- [12] WEI C, YANG C, WANG S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):64.
- [13] SUAREZ-LOPEZ L, KONGY W, SRIRAM G, et al. MAPKAP kinase-2 drives expression of angiogenic factors by tumor-associated macrophages in a model of inflammation-induced colon cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:607891.
- [14] KODAMA T, KOMA Y I, ARAI N, et al. CCL3-CCR5 axis contributes to progression of esophageal squamous cell carcinoma by promoting cell migration and invasion via Akt and ERK pathways [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(9):1140-1157.
- [15] 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.
- [16] DONG L, CHEN C, ZHANG Y, et al. The loss of RNA N⁶-adenosine methyltransferase Mettl14 in tumor-associated macrophages promotes CD8⁺ T cell dysfunction and tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7):945-957.
- [17] NIXON B G, KUO F, JI L, et al. Tumor-associated macrophages expressing the transcription factor IRF8 promote T cell exhaustion in cancer [J]. *Immunity*, 2022, 55(11):2044-2058.
- [18] DONG N, SHI X, WANG S, et al. M2 macrophages mediate sorafenib resistance by secreting HGF in a feed-forward manner in hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(1):22-33.
- [19] JIANG T, HUANG J B, XU C Y, et al. Arsenic trioxide cooperate cryptotanshinone exerts antitumor effect by medicating macrophage polarization through glycolysis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:2619781.
- [20] WU R, ZHOU T, XIONG J, et al. Quercetin, the ingredient of Xihuang Pills, inhibits hepatocellular carcinoma by regulating autophagy and macrophage polarization [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(12):323.
- [21] LI G L, TANG J F, TAN W L, et al. The anti-hepatocellular carcinoma effects of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by regulating macrophage polarization via the MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(7):3155-3168.
- [22] ZHANG Y Y, LI J, LI F, et al. Palmitic acid combined with γ -interferon inhibits gastric cancer progression by modulating tumor-associated macrophages' polarization via the TLR4 pathway [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10):7053-7067.
- [23] 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.
- [24] SUN Y, DIAO F, NIU Y, et al. Apple polysaccharide prevents from colitis-associated carcinogenesis through regulating macrophage polarization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161:704-711.
- [25] 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.
- [26] SONG M, LI Z H, GU H S, et al. *Ganoderma lucidum*

- spore polysaccharide inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by altering macrophage polarity and induction of apoptosis[J]. *J Immunol Res*, 2021,2021:6696606.
- [27] CHEN Y, WANG B, YUAN X, et al. Vitexin prevents colitis-associated carcinogenesis in mice through regulating macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83:153489.
- [28] CHE N, LI M, LIU X, et al. Macelignan prevents colorectal cancer metastasis by inhibiting M2 macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122:155144.
- [29] CHIOU Y S, LAN Y M, LEE P S, et al. Piceatannol prevents colon cancer progression via dual-targeting to M2-polarized tumor-associated macrophages and the TGF- β_1 positive feedback signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(15):e2200248.
- [30] XU X, CUI L, ZHANG L, et al. Saikosaponin d modulates the polarization of tumor-associated macrophages by deactivating the PI3K/Akt/mTOR pathway in murine models of pancreatic cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122:110579.
- [31] ZHANG F, LUO H. Diosmetin inhibits the growth and invasion of gastric cancer by interfering with M2 phenotype macrophage polarization [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(10):e23431.
- [32] MIN L, WANG H, 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.
- [33] ZHU Y, FAN W, WANG Y, et al. Flavokawain B weakens gastric cancer progression via the TGF- β_1 /SMAD4 pathway and attenuates M2 macrophage polarization[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:4903333.
- [34] GU J, SUN R, TANG D, et al. *Astragalus mongholicus* Bunge-*Curcuma aromatica* Salisb. suppresses growth and metastasis of colorectal cancer cells by inhibiting M2 macrophage polarization via a Sp1/ZFAS1/miR-153-3p/CCR5 regulatory axis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(4):679-697.
- [35] 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.
- [36] GUO L, PEI H, YANG Y, et al. Betulinic acid regulates tumor-associated macrophage M2 polarization and plays a role in inhibiting the liver cancer progression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122:110614.
- [37] LI C, PAN X Y, MA M, et al. *Astragalus* polysaccharin 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.
- [38] 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.
- [39] SOUGIANNIS A T, VANDERVEEN B, CHATZISTAMOU I, et al. Emodin reduces tumor burden by diminishing M2-like macrophages in colorectal cancer [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 322(3):G383-G395.
- [40] LEE N Y, KIM Y, KIM Y S, et al. β -Carotene exerts anti-colon cancer effects by regulating M2 macrophages and activated fibroblasts [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 82:108402.
- [41] YANG J, XING Z. Ligustilide counteracts carcinogenesis and hepatocellular carcinoma cell-evoked macrophage M2 polarization by regulating yes-associated protein-mediated interleukin-6 secretion [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(17):1928-1937.
- [42] MCDONALD S J, BULLARD B M, VANDERVEEN B N, et al. Panaxynol alleviates colorectal cancer in a murine model via suppressing macrophages and inflammation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 325(4):G318-G333.
- [43] HU D, CUI L, ZHANG S, et al. Antitumor effect of tubeimoside-I on murine colorectal cancers through PKM2-dependent pyroptosis and immunomodulation [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(6):4069-4087.
- [44] VILLALOBOS-AYALA K, ORTIZ RIVERA I, ALVAREZ C, et al. Apigenin increases SHIP-1 expression, promotes tumoricidal macrophages and anti-tumor immune responses in murine pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3631.
- [45] YU Z, LI Y, LI Y, et al. Bufalin stimulates antitumor immune response by driving tumor-infiltrating macrophage toward M1 phenotype in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5):e004297.
- [46] YIN J, ZHAO X, CHEN X, et al. Emodin suppresses hepatocellular carcinoma growth by regulating macrophage polarization via microRNA-26a/transforming growth factor beta 1/protein kinase B [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):9548-9563.

- [47] ZHANG Q, HUANG H, ZHENG F, et al. Resveratrol exerts antitumor effects by downregulating CD8⁺ CD122⁺ Tregs in murine hepatocellular carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1829346.
- [48] CHANG Z, ZHANG Q, HU Q, et al. Tannins in *Terminalia bellirica* inhibits hepatocellular carcinoma growth via re-educating tumor-associated macrophages and restoring CD8⁺ T cell function [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113543.
- [49] LIU F, RAN F, HE H, et al. Astragaloside IV exerts anti-tumor effect on murine colorectal cancer by re-educating tumor-associated macrophage [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68(6): 33.
- [50] SONG M, QIAN C, ZHANG T, et al. *Salvia miltiorrhiza* Bunge aqueous extract attenuates infiltration of tumor-associated macrophages and potentiates anti-PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer through modulating Cox2/PGE2 cascade [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116735.
- [51] LING Q, FANG J, ZHAI C, et al. Berberine induces SOCS1 pathway to reprogram the M1 polarization of macrophages via miR-155-5p in colitis-associated colorectal cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175724.
- [52] YAO F, JIANG G R, LIANG G Q, et al. The antitumor effect of the combination of aconitine and crude monkshood polysaccharide on hepatocellular carcinoma [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(3): 971-979.
- [53] CHEN J L, TAI Y S, TSAI H Y, et al. Betulinic acid inhibits the stemness of gastric cancer cells by regulating the GRP78-TGF- β_1 signaling pathway and macrophage polarization [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1725.

[责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

全息刮痧疗法配合耳尖穴点刺放血联合中医特色护理治疗眩晕气虚血瘀——评《中医刮痧疗法》

后循环缺血作为临床常见的缺血性脑血管病,是脑梗死和动脉粥样硬化导致后循环的颈动脉系统短暂性缺血发作,常见的临床症状表现是眩晕。目前西医主要对症治疗,针对脑缺血改善和缓解眩晕。中医对其病因分析,归为虚实交融。患者可能同时患有风阳上扰、痰瘀内阻等,且受到邪气干燥的影响,进入脑部。肝胆失调所致肝病气逆,气血不足引起脑海空虚,精气不能上呈空窍,而“气虚血瘀”是目前该病诊断最常用的证型,其主要表现脾虚痰滞热、痰滞浊与某些诱发因素有关。

《中医刮痧疗法》由中国医药科学技术出版社出版,郭长青,郭妍,王军美著;郭长青总主编。该书简要介绍了刮痧疗法的取穴特点、操作方法及注意事项,随后详细介绍了刮痧疗法在内科、妇科、儿科、皮肤科及五官科疾病中的应用。全书图文并茂,书中穴位均配有线条穴位图,实用性强,容易掌握,方便读者学习及按图操作。适合于广大中医爱好者及疾病患者使用。本文结合《中医刮痧疗法》讨论,全息刮痧疗法配合耳尖穴点刺放血联合中医特色护理治疗眩晕气虚血瘀的临床意义分析。

刮痧疗法,历史悠久,手法简单,价格实惠、疗效显著。主要通过工具进行对皮肤反复进行刮、挤、揪、捏、刺等刺激,皮肤表面出现瘀点和瘀斑状态后停止,来改善气血循环,加快新陈代谢,提高免疫力,从而改善眩晕。具有清除体内湿气、消除瘀血、促进血液循环等多种疗效。全息刮痧疗法通过刮擦全息穴区和经络穴位,以激发经气为手段,对经络进行全方位、双向性的积极调整,促进血液循环下行,平衡脏腑功能,维持阴阳平衡,从而更有效地控制血压。通过刺激耳尖穴位并放血,可以有效治疗各种疾病,促进邪气排出体外,消除瘀血,改善经络通畅,从而起到降低血压的效果。与此同时进行临证施护,为患者提供专业、全面中医的独特护理方法,其治疗效果非常显著。全息刮痧疗法是在传统刮痧疗法原理的理论基础上引入的“生物全息理论”该新理论科学总结分析了面部皮肤组织与各脏腑器官功能之间穴位的相互对应及其定位作用规律,并创新增加设计了全息刮痧疗法特有的选区配穴部位。因此刮痧疗法的治疗效果和临床疗效得到了显著提高。耳尖放血疗法是中医学中一种独特的阳络针刺疗法,同时具有双向调节体内阴阳、促进体表气血自由流动、通畅气血经络、调理身体脏腑系统的多重功能。根据全息理论,耳朵可以视为一个身体器官的一个微缩版,而且根据耳部所出现的各种病理反应点就可以全面反映到相应的器官出现的具体疾病情况。此外,耳廓部的感觉神经的分布非常丰富,因此可以考虑通过耳神经的感觉传入和影响机制来对进行有效干预。中医特色护理引导患者根据四季变化,保持规律的起居和适当的运动,以协调身心,逐步恢复脏腑功能。同时,还讲解全息刮痧疗法和耳尖针灸好处,刺放血疗法独特的中医理论基础疗效和治疗效果,能充分让每个患者进一步深刻的理解到全息刮痧和耳尖刺放血术的治疗重要性,根据护理患者疾病特殊护理特点,传授有关中西医治疗相关临床健康知识,让广大患者逐步认识到了实施现代中医特色诊疗护理方式的积极必要性,增强了他们临床对西医治疗方式的科学信心性和信任感。三者合力治疗对患者眩晕(痰瘀互结证)头痛症状问题的临床解决均效果显著,能够有效地降低血压,改善患者头痛、头晕、眩晕等症状,从而帮助患者更快更好地恢复正常生活。因此全息刮痧疗法配合耳尖穴点刺放血联合中医特色护理治疗,对眩晕气虚血瘀效果良好,患者满意度大大提高,值得临床推广。

(作者陈聪,吴飞飞,陈莹,嘉兴市中医医院,浙江 嘉兴 314000)