DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.024

中药多糖调节免疫细胞抗肺癌作用机制研究进展

王成志[1],刘一帆[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,河南 郑州 450002;2.郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

摘要:肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均居于首位,已成为威胁全球人类生命健康的头号杀手。中医药在抗肺癌综合治疗中应用广泛,疗效确切,中药多糖作为最常见的中药活性成分,具有较突出的抗肿瘤免疫作用。大量研究发现,中药多糖如黄芪多糖、人参多糖、淫羊藿多糖、灵芝多糖、牛膝多糖以及石斛多糖等可以通过调节肺癌肿瘤免疫微环境中的巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、髓系抑制细胞、T细胞以及调节性T细胞等免疫细胞,改善肺癌肿瘤免疫微环境,提高免疫细胞功能和活性,增强机体免疫应答反应,从而更好地发挥抗肺癌作用。通过收集近年来国内外中药多糖发挥抗肺癌治疗作用的相关文献,从中药多糖调节免疫细胞及其抗肺癌作用具体机制方面进行论述,以期为中医药在抗肺癌治疗方面提供新思路,为临床相关新药研发提供新的理论依据,促进中西医结合治疗肺癌在临床中的广泛应用。

关键词:中药多糖;免疫细胞;肺癌;机制研究
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)04-0149-07

Research Progress on Mechanism of Chinese Traditional Medicine Polysaccharide Regulating Immune Cells against Lung Cancer

WANG Chengzhi[1],LIU Yifan[1],ZHANG Xiaoqing[2],ZHAO Gelei[1],ZHANG Shan[1],LIU Peimin[1],LI Dongdong[1]
(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:Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world,its morbidity and mortality rank first,and has become the number one killer threatening human life and health in the world. Traditional Chinese medicine is widely used in the comprehensive treatment of anti-lung cancer,and its curative effect is exact. As the most common active component of traditional Chinese medicine,traditional Chinese medicine polysaccharide has a prominent anti-tumor immune effect. A large number of studies have found that traditional Chinese medicine polysaccharides,such as Astragalus polysaccharides,Ginseng polysaccharide,Epimedium polysaccharides,Ganoderma lucidum polysaccharide,Achyranthes bidentata polysaccharides and Dendrobium polysaccharide,can improve the immune microenvironment of lung cancer tumors by regulating immune cells such as macrophages,dendritic cells,natural killer cells,myeloid suppressor cells,T cells and regulatory T cells to improve the function and activity of immune cells and enhance the body's immune response,so as to better play the role of anti-lung cancer. By collecting literatures on the anti-lung cancer effect of traditional Chinese medicine polysaccharides at home and abroad in recent years,this paper discussed the regulation of immune cells by traditional Chinese medicine polysaccharides and the specific mechanism of its anti-lung cancer effect,with a view to providing new ideas for the anti-lung cancer treatment of TCM as well as a new theoretical basis for the research and development of clinically related new drugs,and promoting the extensive clinical application of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of lung cancer.

Keywords:polysaccharide;immune cells;lung cancer;mechanism study

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(2022BSJJ07,2023BSJJ02);河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057,2023KYCX043,2023KYCX051)

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。

中国知网 https://www.cnki.net

2020年全球癌症统计报告显示,肺癌是全球病死率和发病率最高的恶性肿瘤,其发病率约占全球癌症的11.6%,病死率约18.4%,已成为困扰全球各国的重大公共卫生问题[1]。而在我国,肺癌的发病率和病死率居于所有恶性肿瘤的首位,并有逐年增加的趋势[2]。研究表明,肺癌的发生发展与肿瘤微环境(Tumor microenvironment,TME)关系密切,TME主要由肿瘤细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、间质细胞以及相关细胞因子等组成,其在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用[3]。临床上肺癌的治疗主要以手术、放疗、化疗、靶向治疗为主,然而这些治疗手段存在较大的不良反应和易耐药问题。作为新型抗肺癌治疗手段,免疫治疗主要是通过特定的方式,诱导TME中的免疫细胞产生特异性抗肿瘤免疫应答,从而杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤的生长和转移。中医学强调"扶正祛邪"的治疗原则,认为在肿瘤发生发展的过程中,多应用具有扶助正气、培植本元功用的中药,提高人体自身免疫力,从而提高抗肿瘤治疗的有效性,这与现代医学的肿瘤免疫治疗思路不谋而合。中医药在肺癌综合治疗中应用广泛,疗效确切,可从多环节、多靶点、多通路对肺癌的发生、发展和转移等不同阶段发挥作用,尤其在提高患者免疫功能方面具有不可替代的作用[4]。而中药多糖来源广泛,活性最强,在调控免疫细胞,改善肺癌TME,提高免疫应答能力方面发挥着尤其重要的作用。

1 肺癌的中医病因病机

中医学中并无"肺癌"之病名,根据其症状可将其归于"肺积""息贲""咳嗽""咯血"等范畴[5]。正如古籍记载,《杂病源流犀烛》云:"邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰为食为血,皆得与正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块"。《难经·五十六难》云:"肺之积,名曰息贲,在右胁下,覆大如杯。久不已,令人洒淅寒热,喘咳,发肺壅"。国医大师洪广祥强调正虚邪实是晚期肺癌的主要病机特点,提出"以补助攻,留人治病"的治疗原则[6]。国医大师周仲瑛认为肺癌的基本病机为热毒痰瘀互结,气阴两虚,强调本病为本虚标实,标实以痰、瘀、热、毒为主,本虚则以气阴两虚为主[7]。国医大师熊继柏认为肺癌的主要病机以正虚为本,病因主要有气滞、痰饮和瘀血等,因此治疗肺癌应坚持扶正固本、行气散结、化痰逐饮、活血化瘀之法[8]。笔者认为,肺癌的发生发展离不开痰、瘀、热、毒四个方面,而正虚则贯穿始终,正如《医宗必读》所言:"积之成也,正气不足,而后邪气踞之。"因此中医药治疗肺癌的应坚持"扶正固本"的基本大法,在辨证论治的前提下,选用扶助正气、培植本元的中药,来调节人体气血阴阳的平衡,从而提高机体自身免疫力,抑制肺癌进展。

2 多糖类中药单体调控免疫细胞

研究发现,大量中药多糖具有调节免疫、抗肺癌等药理作用,它们可以通过调节肺癌TME中巨噬细胞(Macrophages,M)、树突状细胞(Dendritic cells,DC)、自然杀伤细胞(Natural killer cell,NK)、髓系抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)、T淋巴细胞以及调节T细胞(Regulatory T cell,Tregs)等免疫细胞,影响相关细胞因子的分泌和表达,从而改善肺癌TME,扭转免疫抑制状态,增强机体免疫功能,提高免疫系统杀伤作用,从而发挥抑制肺癌生长转移的作用。见插页Ⅲ图1。本文将从中药多糖调控免疫细胞发挥抗肺癌治疗作用的具体机制方面作一综述。

2.1 巨噬细胞

巨噬细胞主要是从骨髓造血祖细胞发育而来的单核细胞[9],它们是机体固有免疫系统最重要的组成部分之一,具有极强的吞噬和杀灭肿瘤细胞的作用,在机体免疫防御系统中发挥着重要作用。在不同的刺激条件下,巨噬细胞可极化为M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1巨噬细胞主要由γ-干扰素(Interferon-γ,IFN-γ)、白细胞介素1β(Interleukin 1β,IL-1β)及脂多糖(Lipopolysaccharides,LPS)诱导而发生极化,可产生IL-6、IL-12、IL-23及肿瘤坏死因子α(Tumor necrosis factor α,TNF-α)等细胞因子,并诱导T细胞免疫应答,发挥抗肿瘤作用[10]。M2型巨噬细胞由IL-4、IL-10和IL-13诱导而极化,可分泌精氨酸酶1(Arginase 1,Arg-1)、转化生长因子β(Transforming growth factor-β,TGF-β)及CD206等细胞因子,具有促进肿瘤细胞生长和侵袭的作用[11]。研究发现,M1/M2巨噬细胞的极化表型影响着免疫相关细胞因子、炎症介质和蛋白水解酶等的释放和分泌,这对于肺肿瘤血管生成、肿瘤细胞侵袭和迁移等意义重大。因此,诱导M细胞向M1表型极化,改善M1/M2巨噬细胞比例是抑制肺癌生长和侵袭的重要靶点[12]。中药多糖可以通过调节巨噬细胞的数量、功能及活性,促使巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,从而提高机体免疫应答能力,抑制肺癌的生长和转移。

BAMODU O A等[13]研究发现,黄芪多糖(Astragalus polysaccharide,APS)可以诱导M1/M2巨噬细胞极化,调节M1/M2巨噬细胞比例,促使M1巨噬细胞相关因子分泌,增强主要组织相容性复合物Ⅱ分子(Major histocompatibility complex,MHC-Ⅱ)分子表达,从而提高对NSCLC细胞的杀伤和吞噬能力。侯亚琴等[14]发现黄精多糖通过调控AMPK/PDH轴,减少M2巨噬细胞线粒体氧化与磷酸化,从而抑制M2巨噬细胞极化,促进巨噬细胞极化为M1型。WANG C C等[15]研究发现,淫羊藿多糖(Epimedium polysaccharide,EPS)可以增加Lewis肺癌小鼠体内INF-γ、IL-6、TNF-α的分泌,从而诱导M1巨噬细胞极化,抑制肺癌的生长和转移。王程成[16]证实,EPS可以提高IL-2、INF-γ表达,优化M1/M2巨噬细胞比例,并有效阻止肺癌小鼠免疫器官的萎缩和免疫功能的下降。WANG W J等[17]研究发现,香菇多糖(Lentinan,LNT)可以增加Lewis肺癌小鼠M1型巨噬细胞比例,降低M2型巨噬细胞比例,并增加IL-12、INF-γ表达,降低TGF-β表达,改善肺癌小鼠免疫抑制状态。刘贝贝等[18]研究发现,魔芋葡甘露聚糖可以降低Lewis肺癌小鼠血清内TGF-β、IL-10的表达,改善免疫抑制作用,从而恢复机体免疫应答反应,抑制肺癌的生长和转移。魏科等[19]研究发现,茯苓多糖可以促进经长春瑞滨和顺铂化疗后的肺癌小鼠体内IL-2、TNF-α的分泌和表达,提高肺癌小鼠免疫功能,从而增强对肺癌的治疗效果。周丽菁等[20]研究发现,刺五加多糖(Acanthopanax senticosus polysaccharide,ASPS)通过上调TLR4信号通路,提高肺癌小鼠体内IL-1β、IL-6和TNF-α的分泌和表达,抑制Lewis细胞的增殖和侵袭。贾羲等[21]研究发现,白花蛇舌草多糖(Polysaccharides extracts from hedyotis diffusa,PEHD)可以提高Lewis肺癌小鼠IL-2、TNF-α和IFN-γ表达,降低IL-10表达,增强小鼠免疫功能,抑制肺肿瘤细胞的增殖和侵袭。陈志强等[22]研究发现,莪术多糖(Curcuma zedoary polysaccharides,CZP)可以提高Lewis肺癌小鼠血清内IL-2、TNF-α和IFN-γ表达,从而增

中国知网 https://www.cnki.net

强巨噬细胞吞噬活性,发挥抗肺癌的作用。YOO S M 等[23]研究发现,灵芝多糖(Ganoderma lucidum polysaccharide,GLP)可以通过激活蛋白激酶 C(Protein kinase C,PKC)和蛋白激酶 A(Protein kinase A,PKA),提高 IL-1α、IL-1β、IL-2、IFN-γ及 TNF-α 表达,从而增强巨噬细胞免疫杀伤作用。综上所述,笔者认为,中药单多糖如黄芪多糖、淫羊藿多糖、莪术多糖、刺五加多糖、白花蛇舌草多糖、黄精多糖以及魔芋葡甘露聚糖等可以通过调节 M1、M2 巨噬细胞相关细胞因子的分泌和表达,诱导巨噬细胞向 M1 表型极化,抑制其向 M2 表型极化,最终抑制肺癌的生长和转移。

2.2 *树突状细胞* DC 细胞广泛分布于血液、淋巴器官和机体组织中,是体内功能最强的抗原呈递细胞,其识别摄取抗原后直接提呈给 T 淋巴细胞,从而诱导 T 细胞产生特异性免疫应答[24]。DC 细胞在调控机体固有免疫与适应性免疫方面均发挥重要的作用,是连接二者的重要桥梁[25]。研究表明,Lewis 肺癌患者体内 DC 细胞的成熟、活化和迁移会受到一定的抑制作用[26]。研究发现,中药多糖在促进 DC 细胞成熟、增强 DC 细胞处理和递呈抗原信息作用、提高 T 细胞诱导的免疫应答能力方面发挥重要作用[27]。HUANG D F 等[28]研究表明,车前子多糖(Polysaccharides from semen plantaginis,PSP)可以促进 DC 细胞成熟,增强 DC 细胞抗原处理和呈递能力,并诱导 IL-12 分泌,激发 T 细胞主导的免疫应答反应。同样,JIANG L 等[29]研究发现 PSP 可以通过激活 MAPK 和 NF-κB 信号通路,诱导 DC 细胞表型和功能成熟,从而增强机体免疫应答能力。HUANG Y E 等[30]研究表明,熟地黄多糖脂质体(Rehmannia glutinosa polysaccharide liposome,RGPL)可以提高 MHC-Ⅱ分子表达,促进 DC 细胞成熟。FENG H B 等[31]研究发现,川牛膝多糖(Achyranthes bidentata polysaccharides,ABP)可以诱导 DC 细胞将抗原呈递到 CD_8^+ T 淋巴细胞,激活细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T cell,CTL)特异性免疫应答,同时诱导 CD_4^+ T 淋巴细胞启动体液免疫,发挥抗肺癌作用。张金萍等[32]发现,霍山石斛多糖(Dendrobium huoshanense polysaccharide,DHP)可以增加 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 DC 细胞的数量,提高脾淋巴细胞增殖能力,激活免疫应答反应。综上,笔者认为,中药多糖如车前子多糖、熟地黄多糖脂质体、川牛膝多糖以及霍山石斛多糖等可以通过增加 DC 细胞数量、提高 DC 细胞抗原处理和递呈能力、诱导 DC 细胞表型成熟等途径,来激活 T 淋巴细胞主导的免疫应答反应,从而发挥抗肺癌作用。

2.3 *自然杀伤细胞* NK 细胞在体内分布广泛,主要在骨髓中生长发育成熟,其具有直接杀伤肿瘤细胞的作用,约占循环淋巴细胞的15%[33]。NK 细胞是机体阻止肿瘤发生发展的第一道防线,其功能和活性对增强免疫功能、改善 TME 具有重要意义[34]。有学者认为,在肺癌的中晚期,会出现 NK 细胞的功能障碍,从而导致抗肿瘤免疫能力的下降[35]。因此,提高肺癌患者 NK 细胞的数量、功能及活性,诱导其成熟,是提高肺癌患者免疫功能的关键。许远征等[36]研究发现,山药多糖(Yam polysaccharide,YP)可以增加 Lewis 肺癌小鼠 NK 细胞的数量和活性,从而增强免疫功能,抑制肺肿瘤细胞的生长。LIN J 等[37]研究表明 DHP 可以增加 NK 细胞的数量。YU Q 等[38]发现,GLP 可以增加 TLR4 缺陷小鼠 NK 细胞的数量和杀伤活性,发挥抗肺癌作用。SHI X K 等[39]研究证实,红花多糖(Safflower polysaccharide,SPS)可以直接增强 NK 细胞的毒性作用,抑制肺癌的生长和转移。王欢等[40]研究发现,人参多糖(Ginseng polysaccharides,GPS)通过上调活化受体 NKp30、NKp44 的表达,从而诱导 NK 细胞活化,并通过上调杀伤介质表达来提高 NK 细胞的杀伤活性。综上所述,中药多糖如山药多糖、人参多糖、红花多糖以及霍山石斛多糖等可以通过提高 NK 细胞的数量和活性,增强 NK 细胞的杀伤作用,发挥抗肺癌作用。

2.4 *髓系抑制细胞* MDSCs 起源于骨髓的异质细胞,是 DC 细胞、M 细胞或粒细胞的前体,具有显著抑制免疫应答的能力[41]。研究显示,肺癌肿瘤细胞通过分泌大量趋化因子,诱导 MDSCs 产生 IL-10、NO、ROS、TGF-β 等细胞因子,抑制 CD_4^+ T 淋巴细胞和 CD_8^+ T 淋巴细胞的增殖和活化,从而降低固有免疫应答能力,最终促进肺癌的快速发展[42]。研究发现,中药多糖可以抑制 MDSCs 的增殖和活化,调节其数量及功能,增强肺癌患者免疫应答能力,改善肺癌免疫抑制状态[43]。刘素霞[44]研究发现,APS 可以显著降低 MDSCs 的比例,并促进 MDSCs 快速分化成熟,增强机体免疫功能。张孝钦等[45]研究发现,GPS 可以通过降低 Arg-1、TGF-β、IL-10 表达,提高 IFN-γ、TNF-α 表达,来减少 MDSCs 的数量,从而增强晚期肺癌化疗患者的临床疗效,减轻不良反应。ZHANG W S 等[46]研究发现,芦笋多糖(Asparagus polysaccharide,ASP)可以抑制 MDSCs 的增殖和活化,并通过促进 Caspase-9 表达,抑制Bcl-2 表达,从而诱导 MDSCs 凋亡,恢复肺癌患者免疫应答能力。综上所述,中药多糖如黄芪多糖、人参多糖和芦笋多糖可以通过降低 MDSCs 的数量、抑制其增殖和活化、诱导其发生凋亡等途径,从而提高肺癌患者免疫应答能力,抑制肺癌的生长。

2.5 *T 淋巴细胞* T 淋巴细胞来源自骨髓多能干细胞,在胸腺激素的诱导下进一步分化成熟,成熟的 T 细胞可分为 CD_4^+ T 淋巴细胞和 CD_8^+ T 淋巴细胞,前者又可分化为辅助性 T 细胞 1(T helper cell,Th1)细胞和 Th2 细胞,Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN-γ 和 TNF-α 等细胞因子,诱导正常的免疫应答反应;而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等细胞因子,具有显著的免疫抑制作用[47]。研究发现,肺癌患者体内存在 Th1/Th2 漂移现象,当 Th2 型细胞因子数量增多、活性加强时,由 T 细胞介导的免疫应答反应就会受到抑制,最终会导致肺癌肿瘤细胞生长和迁移[48]。研究发现,中药多糖可以调节 T 淋巴细胞亚群的比例,促进相关细胞因子的分泌和表达,扭转 Th1/Th2 漂移,从而增强 T 淋巴细胞的免疫能力,抑制肺癌生长和迁移。

WANG Y 等[49]研究发现,GLP 可显著降低 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织的质量和体积,下调增殖细胞核抗原标记物,并增加 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞比例,促进 INF-γ、IL-12 分泌,抑制肺肿瘤细胞的生长。刘艳玲等[50]研究发现,APS 可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路活化,提高肺癌小鼠 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+ 比例,增加 Th1 型细胞因子 IL-2、IFN-γ 表达,降低 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10 表达,从而逆转 Th1/Th2 漂移,增强 T 淋巴细胞免疫功能。同样,张莹等[51]研究发现,APS 联合细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine-induced killer cells,CIK)可以通过上调机体 CD_3^+、CD_4^+ T 淋巴细胞水平,增强 NSCLC 免疫应答能力。王敏等[52]发现 GPS 注射液可以增加

中国知网 https://www.cnki.net

TP 方案化疗患者 INF－γ、IL－2 分泌，减少 IL－4、IL－5 分泌，维持 Th1/Th2 平衡，改善 NSCLC 患者的临床疗效及生活质量。另外，MA J 等[53]也证实，给予人参多糖（GPS）注射液后，患者体内 Th1/Th2 漂移被有效纠正，进而增强 T 淋巴细胞免疫作用。李燕华等[54]研究发现，白花蛇舌草多糖（PEHD）可以提高 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 CD_3^+T 细胞、CD_4^+T 细胞比例，降低 CD_8^+T 细胞比例，从而扭转 Th1/Th2 漂移现象，增强肺癌小鼠的免疫功能。闵翼等[55]研究发现，芡茎多糖可以增加 CD_3^+T 细胞、CD_4^+T 细胞比例，调节 CD_4^+/CD_8^+T 细胞比值，从而提高 T 淋巴细胞免疫功能，发挥抗肺癌作用。路海滨等[56]研究发现，山豆根多糖（Sarcophaga polysaccharide，SRP）可以提高 Lewis 肺癌小鼠血清内 CD_4^+T 细胞、CD_8^+T 细胞表达及 CD_4^+/CD_8^+T 细胞比例，增强 T 淋巴细胞免疫应答。综上所述，中药多糖如灵芝多糖、黄芪多糖、人参多糖、白花蛇舌草多糖、山豆根多糖以及芡茎多糖等通过调节 CD_3^+T 细胞、CD_4^+T 细胞和 CD_8^+T 细胞的表达水平、CD_4^+/CD_8^+T 细胞比例，促进相关细胞因子分泌和表达，纠正 Th1/Th2 漂移现象等途径，增强机体 T 淋巴细胞亚群的免疫能力，最终发挥抑肺癌作用。

2.6 调节性 T 细胞（Treg） Treg 是一群具有免疫抑制作用的 T 细胞亚群，其主要通过高表达 CD_4^+ 细胞、CD_{25}^+细胞以及高分泌 TGF－β、IL－10、IL－35 等免疫抑制因子来抑制机体正常的免疫应答反应，在促进肺癌生长和转移方面发挥着重要作用[57]。而 Treg 又可分为天然 Treg 和体外诱导 Treg，其中体外诱导Treg在TME中主要发挥免疫抑制作用[58]。在肺癌患者

表 1 中药多糖调节免疫细胞抗肺癌作用具体机制总结

免疫细胞	中药多糖	来源	调节免疫细胞具体作用机制	参考文献
巨噬细胞	黄芪多糖	黄芪	诱导 M1/M2 巨噬细胞极化，调节 M1/M2 巨噬细胞比例	[13]
			促使 M1 巨噬细胞相关因子产生和分泌，增强 MHC－Ⅱ分子表达	
	黄精多糖	黄精	调控 AMPK/PDH 轴，抑制 M2 巨噬细胞极化，促进巨噬细胞极化为 M1 型	[14]
	淫羊藿多糖	淫羊藿	增加 INF－γ、IL－6、TNF－α 分泌	[15]
			提高 IL－2、INF－γ 分泌，调整 M1/M2 巨噬细胞比例	[16]
	香菇多糖	香菇	增加 M1 型巨噬细胞比例，降低 M2 型巨噬细胞的数量	[17]
			增加 IL－12、INF－γ 表达，降低 TGF－β 表达	
	魔芋葡甘露聚糖	蛇六谷	降低 Lewis 肺癌小鼠血清内 TGF－β、IL－10 表达	[18]
	茯苓多糖	茯苓	提高化疗后的肺癌小鼠体内 IL－2、TNF－α 表达	[19]
	刺五加多糖	刺五加	上调 TLR4 信号通路，提高肺癌小鼠体内 IL－1β、IL－6 和 TNF－α 表达	[20]
	白花蛇舌草多糖	白花蛇舌草	提高 IL－2、TNF－α 和 IFN－γ 表达，降低 IL－10 表达	[21]
	莪术多糖	莪术	提高 IL－2、TNF－α 和 IFN－γ 表达，增强巨噬细胞的吞噬活性	[22]
	灵芝多糖	灵芝	诱导 IL－1α、IL－1β、IL－2、IFN－γ 及 TNF－α 分泌和高表达	[23]
树突状细胞	车前子多糖	车前子	促进 DC 细胞成熟，增强 DC 细胞抗原处理和呈递能力，诱导 IL－12 分泌	[28]
			激活 MAPK 和 NF－κB 信号通路，诱导 DC 细胞成熟	[29]
	熟地黄多糖脂质体	熟地黄	提高 MHC Ⅱ分子表达，促进 DC 细胞成熟	[30]
	川牛膝多糖	川牛膝	诱导 DC 细胞抗原呈递到 CD_8^+T 细胞，激活细胞毒性 T 淋巴细胞免疫应答	[31]
			诱导 CD_4^+T 淋巴细胞启动体液免疫	
	霍山石斛多糖	石斛	增加 DC 细胞数量，提高脾淋巴细胞增殖能力	[32]
自然杀伤细胞	山药多糖	山药	增加 Lewis 肺癌小鼠 NK 细胞数量	[36]
	霍山石斛多糖	石斛	增加 NK 细胞数量	[37]
	灵芝多糖	灵芝	增加 TLR4 缺陷小鼠 NK 细胞数量和杀伤活性	[38]
	红花多糖	红花	增强 NK 细胞毒性作用	[39]
	人参多糖	人参	上调 NKp30、NKp44 表达，诱导 NK 细胞活化	[40]
			通过上调杀伤介质表达来提高 NK 细胞杀伤活性	
髓系抑制细胞	黄芪多糖	黄芪	降低 MDSCs 比例，促进 MDSCs 分化成熟	[44]
	人参多糖	人参	降低 Arg－1、TGF－β、IL－10 表达，提高 IFN－γ、TNF－α 表达，减少 MDSCs 数量	[45]
	芦笋多糖	芦笋	抑制 MDSCs 增殖和活化	[46]
			促进 Caspase－9 表达，抑制 Bcl2 表达，诱导 MDSCs 凋亡	
T 细胞	灵芝多糖	灵芝	增加 CD_4^+/CD_8^+T 细胞比例，促进 INF－γ、IL－12 分泌	[49]
	黄芪多糖	黄芪	抑制 TLR4/MyD88/NF－κB 信号通路活化，提高 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+ 比例	[50]
			增加 IL－2、IFN－γ 表达，降低 IL－4、IL－10 表达，逆转 Th1/Th2 漂移	
			联合细胞因子诱导的杀伤细胞，上调机体 CD_3^+、CD_4^+T 淋巴细胞水平	[51]
	人参多糖	人参	增加 INF－γ、IL－2 分泌，减少 IL－4、IL－5 分泌，维持 Th1/Th2 平衡	[52]
			纠正 Th1/Th2 漂移现象	[53]
	白花蛇舌草多糖	白花蛇舌草	提高 CD_3^+T 细胞、CD_4^+T 细胞比例，降低 CD_8^+T 细胞比例，改善 Th1/Th2 漂移	[54]
	芡茎多糖	芡茎	增加 CD_3^+T 细胞、CD_4^+T 细胞比例，调节 CD_4^+/CD_8^+T 细胞比值	[55]
	山豆根多糖	山豆根	提高 CD_4^+T 细胞、CD_8^+T 细胞表达、CD_4^+/CD_8^+T 细胞比值	[56]
调节性 T 细胞	人参多糖	人参	下调 Arg－1、TGF－β、VEGF 表达，上调 INF－γ、TNF－α 表达，减少 Treg 数量	[45]
	灵芝多糖	灵芝	增加 Teff/Treg 细胞比例，降低 Treg 细胞对 Teff 增殖的抑制	[60]
	香菇多糖	香菇	抑制 Treg 细胞增殖，降低 $CD_4^+CD_{25}^+$Treg 细胞比例	[61]

中国知网 https://www.cnki.net

血液、局部 TME 和转移淋巴结处 Treg 比例显著升高，体内 Treg 比例的高低，能够直接影响肺癌患者免疫治疗预期效果[59]。研究证实，中药多糖具有降低 Treg 数量、抑制其功能和活性的作用。张孝钦等[45]研究发现，GPS 可通过降低 Arg－1、TGF－β、IL－10、VEGF 分泌，上调 INF－γ、TNF－α 表达，来减少 Treg 数量，从而提高晚期肺癌化疗患者的临床疗效。LI A M 等[60]发现，GLP 可以增加 Teff/Treg 细胞的比例，降低 Treg 细胞对 Teff 增殖的抑制，从而增强 T 细胞的免疫能力。WANG X E 等[61]研究发现，LNT 可以抑制 NSCLC 患者 Treg 细胞增殖，降低 CD_4^+ CD_{25}^+Treg 细胞比例，恢复机体免疫应答反应，改善免疫抑制作用。因此，中药多糖如人参多糖、灵芝多糖和香菇多糖等通过下调 Treg 细胞的数量、降低 Treg 细胞功能和活性，提高机体免疫能力，改善机体免疫抑制状态，发挥抑制肺癌生长的作用。

中药多糖调节免疫细胞抗肿瘤作用机制详见表1。

3 总结与展望

我国肺癌的发病率和病死率居于世界首位，西医治疗手段虽然具有一定效果，但同时也伴随着价格昂贵、不良反应大等诸多缺点，影响肺癌患者的生存质量及长期治疗。目前中医药已成为抗肺癌治疗临床上不可或缺的手段，其应用广泛，疗效肯定，优势明显。本文归纳总结了中药多糖调节免疫细胞发挥抗肺癌治疗作用具体机制等方面的研究成果，然而还面临一些问题：①中药多糖具有多靶点、多途径、多通路的优势，但其结构复杂，提取难度较大，纯度化水平较低，有待进一步提升和解决；②中药多糖对 TME 中的免疫细胞具有调节作用，而 TME 组分众多，并不一定是其发挥抗肺癌作用的中心环节，其具体机制仍有待进一步深入研究；③关于中药多糖调控免疫细胞的研究仍以动物实验研究为主，缺乏大量临床数据的支持和验证，今后的研究应逐步从科研向临床转化。笔者认为，未来针对中药多糖调节免疫细胞发挥抗肺癌治疗作用的研究应该以临床疗效为导向，加大对具有抗肺癌免疫作用的中药多糖进行分子结构改造，增强中药多糖调节免疫的精准度，以更好地促进临床相关抗肺癌新药的研发与应用。

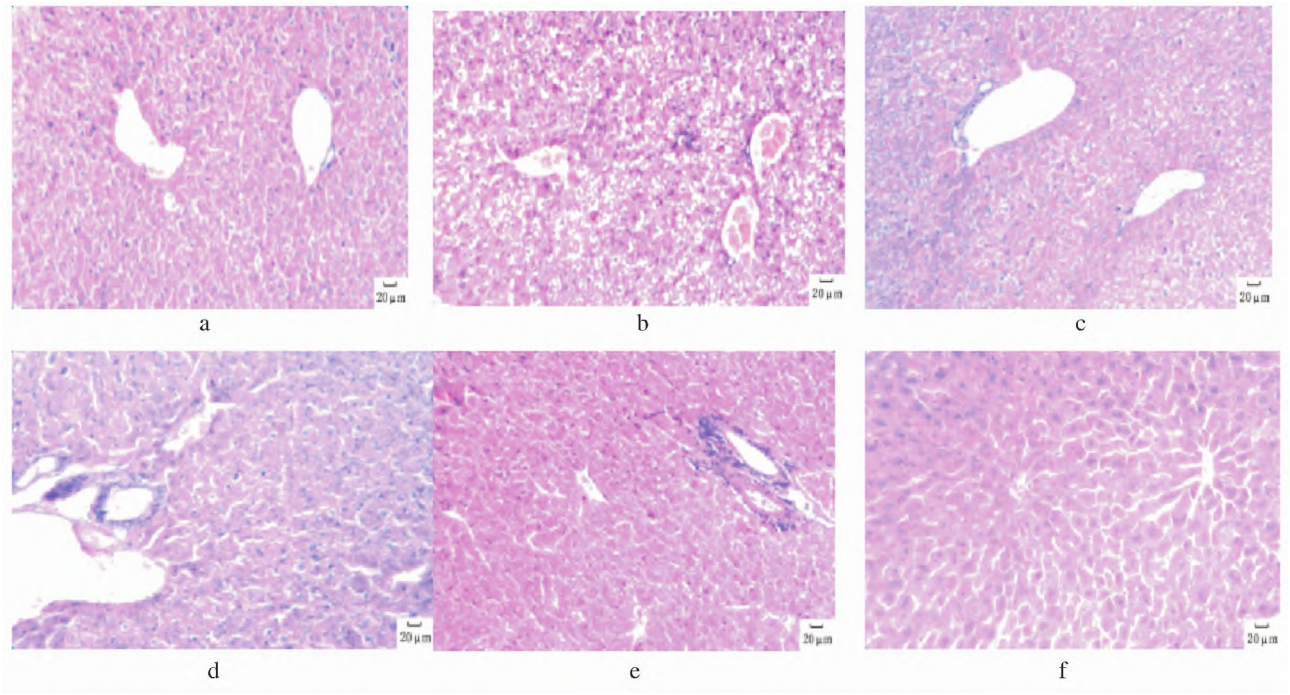
参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6): 394－424.
[2] CAO M,CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Thorac Cancer,2019,10(1): 3－7.
[3] 周雄,杨明,李翔,等. 中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展[J]. 中草药,2021,52(14): 4398－4409.
[4] 陶李蕙苹,赖岳阳,李柳,等. 基于癌毒病机理论辨治肺癌探讨[J]. 中华中医药杂志,2023,38(1): 214－217.
[5] 吴敏,黄敏娜,刘云鹤,等. 贾英杰从三焦“黜浊培本”辨治肺癌经验[J]. 中华中医药杂志,2023,38(2): 683－686.
[6] 许越淇,莫丽莎,柯诗文,等. 国医大师洪广祥“以补助攻,留人治病”原则辨治晚期肺癌经验[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3): 1078－1081.
[7] 蔡云,陈远彬,叶放,等. 国医大师周仲瑛从癌毒理论辨治肺癌经验述要[J]. 中华中医药杂志,2020,35(6): 2879－2882.
[8] 于睿,郭鹤,郑一,等. 国医大师熊继柏治疗肺癌用药规律探析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4): 29－32.
[9] CASANOVA－ACEBES M, DALLA E, LEADER A M, et al. Tissue－resident macrophages provide a pro－tumorigenic niche to early NSCLC cells[J]. Nature,2021,595(7868): 578－584.
[10] GRZYWA T M, SOSNOWSKA A, MATRYBA P, et al. Myeloid cell－derived arginase in cancer immune response[J]. Front Immunol,2020,11: 938.
[11] BOUTILIER A J,ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995.
[12] YUAN R F,LI S F,GENG H,et al. Reversing the polarization of tumor－associated macrophages inhibits tumor metastasis[J]. Int Immunopharmacol,2017,49: 30－37.
[13] BAMODU O A,KUO K T,WANG C H,et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages,functional maturation of dendritic cells,and T cell－mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer[J]. Nutrients, 2019,11(10): 2264.
[14] 侯亚琴. 黄精通过 AMPK/PDH 轴调控 M2 巨噬细胞极化并抑制肺癌细胞迁移[D]. 合肥：安徽医科大学,2022.
[15] WANG C C,FENG L,SU J Y,et al. Polysaccharides from Epimedium koreanum Nakai with immunomodulatory activity and inhibitory effect on tumor growth in LLC－bearing mice[J]. J Ethnopharmacol,2017,207: 8－18.
[16] 王程成. 朝鲜淫羊藿多糖提取分离纯化及其肿瘤免疫活性研究[D]. 南京：南京中医药大学,2017.
[17] WANG W J,WU Y S,CHEN S,et al. Mushroom β－glucan may immunomodulate the tumor－associated macrophages in the lewis lung carcinoma[J]. Biomed Res Int,2015,2015: 604385.
[18] 刘贝贝,张鑫,潘磊,等. 魔芋葡甘露聚糖对荷 Lewis 肺癌小鼠脾细胞 TGF－βmRNA、IL－10 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(10): 2474－2477.
[19] 魏科,陈勇超,周家豪,等. 茯苓多糖辅助抗肺癌及免疫调节作用研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10): 4937－4940.
[20] 周丽菁,龙婷婷,周星,等. 刺五加多糖对 Lewis 荷瘤小鼠抗肿瘤免疫调节作用及机制的研究[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(6): 849－853,858.
[21] 贾羲,王娟,贾文瑞,等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制作用及机制研究[J]. 中医学报,2021,36(1): 143－147.
[22] 陈志强,张英志. 莪术多糖对 Lewis 肺癌小鼠的抑制作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2015,35(7): 1925－1927.
[23] YOO S M,LEE C J,KANG H C,et al. Epimagnolin targeting on an active pocket of mammalian target of rapamycin suppressed cell transformation and colony growth of lung cancer cells[J]. Mol Carcinog,2019,58(7): 1221－1233.
[24] BALAN S,SAXENA M,BHARDWAJ N. Dendritic cell subsets and locations[J]. Int Rev Cell Mol Biol,2019,348: 1－68.
[25] NESS S,LIN S,GORDON J R. Regulatory dendritic cells,T cell tolerance,and dendritic cell therapy for immunologic disease[J]. Front Immunol,2021,12: 633436.
[26] NING Y L,SHEN K,WU Q Y,et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response[J]. Immunol Lett,2018,199: 36－43.
[27] 鲁文飞,朱宁,吕小成. 中药多糖基于树突状细胞抗肿瘤的研究进展[J]. 时珍国医国药,2017,28(5): 1184－1187.

中国知网 https://www.cnki.net

[28] HUANG D F, NIE S P, JIANG L M, et al. A novel polysaccharide from the seeds of Plantago asiatica L. induces dendritic cells maturation through toll - like receptor 4 [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(2): 236 - 243.
[29] JIANG L M, HUANG D F, NIE S P, et al. Polysaccharide isolated from seeds of Plantago asiatica L. induces maturation of dendritic cells through MAPK and NF - κB pathway[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(6): 1202 - 1207.
[30] HUANG Y E, QIN T, HUANG Y F, et al. Rehmannia glutinosa polysaccharide liposome as a novel strategy for stimulating an efficient immune response and their effects on dendritic cells[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 6795 - 6808.
[31] FENG H B, MCDONOUGH S P, FAN J, et al. Phosphorylated Radix cyathulae officinalis polysaccharides act as adjuvant via promoting dendritic cell maturation[J]. Molecules, 2017, 22(1): 106.
[32] 张金萍, 葛基春, 李强明, 等. 霍山石斛多糖对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用[J]. 现代食品科技, 2023, 39(7): 7 - 15.
[33] KRNETA T, GILLGRASS A, ASHKAR A A. The influence of macrophages and the tumor microenvironment on natural killer cells[J]. Curr Mol Med, 2013, 13(1): 68 - 79.
[34] CHEN X M, CHEN X, GAO J X, et al. Astragaloside Ⅲ enhances anti - tumor response of NK cells by elevating NKG2D and IFN - Γ [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 898.
[35] RUSSICK J, JOUBERT P E, GILLARD - BOCQUET M, et al. Natural killer cells in the human lung tumor microenvironment display immune inhibitory functions[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001054.
[36] 许远征, 庞红利, 李洪影, 等. 山药多糖对肿瘤小鼠的抗肿瘤作用和免疫调节作用的研究[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(9): 8 - 10, 15.
[37] LIN J, CHANG Y J, YANG W B, et al. The multifaceted effects of polysaccharides isolated from Dendrobium huoshanense on immune functions with the induction of interleukin - 1 receptor antagonist (IL - 1ra) in monocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94040.
[38] YU Q, NIE S P, WANG J Q, et al. Toll - like receptor 4 mediates the antitumor host response induced by Ganoderma atrum polysaccharide[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(2): 517 - 525.
[39] SHI X K, RUAN D Q, WANG Y X, et al. Anti - tumor activity of safflower polysaccharide (SPS) and effect on cytotoxicity of CTL cells, NK cells of T739 lung cancer in mice[J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(2): 215 - 218.
[40] 王欢, 侯殿东, 陈文娜, 等. 人参多糖对 NK92 - MI 细胞杀伤活性的影响及机制[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(9): 37 - 39, 45.
[41] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Res, 2019, 79(18): 4557 - 4566.
[42] GABRILOVICH D I. Myeloid - derived suppressor cells[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(1): 3 - 8.
[43] 王迪, 李钧, 侯兵乔, 等. 中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(13): 4346 - 4358.
[44] 刘素霞. 黄芪多糖对非小细胞肺癌患者髓源性抑制细胞的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
[45] 张孝钦, 喻飒, 邬盛昌. 人参多糖对晚期肺癌化疗疗效及 MDSCs、Treg 细胞、免疫因子水平的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1308 - 1311.
[46] ZHANG W S, HE W Z, SHI X D, et al. An Asparagus polysaccharide fraction inhibits MDSCs by inducing apoptosis through toll - like receptor 4[J]. Phytother Res, 2018, 32(7): 1297 - 1303.
[47] AJITH Y, DIMRI U, GOPALAKRISHNAN A, et al. Th1/Th2 immune responses and oxidative stress in caprine flea allergy dermatitis[J]. Parasite Immunol, 2017, 39(12): 1775 - 1781.
[48] 王享利. 白藜芦醇对人前列腺癌细胞株 PC - 3 增殖及 TGF - β1/Smad2 信号通路影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 18 - 22.
[49] WANG Y, FAN X, WU X. Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP) enhances antitumor immune response by regulating differentiation and inhibition of MDSCs via a CARD9 - NF - κB - IDO pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20201170.
[50] 刘艳玲, 袁娟, 郭敏, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF - κB 信号通路探讨黄芪多糖对肺癌小鼠免疫功能的影响及对 Th1/Th2 的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 676 - 682.
[51] 张莹, 贾英杰, 李小江, 等. 注射用黄芪多糖联合 CIK 细胞治疗中晚期气虚型非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1647 - 1651.
[52] 王敏, 孔德军, 杨莉, 等. 人参多糖注射液联合 TP 方案对晚期非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1352 - 1356.
[53] MA J, LIU H, WANG X. Effect of ginseng polysaccharides and dendritic cells on the balance of Th1/Th2 T helper cells in patients with non - small cell lung cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(6): 641 - 645.
[54] 李燕华, 李丛元, 赵方允, 等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 Th1/Th2 漂移及肿瘤微血管形成的影响[J]. 中药材, 2023, 46(3): 747 - 752.
[55] 闵翼, 张曦尧, 向东阳, 等. 芡茎多糖通过诱导 CD_4^+ T、CD_8^+ T 和 NK 细胞的浸润促进小鼠肺癌 LLC 细胞凋亡[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 637 - 644.
[56] 路海滨, 高洋, 禹珊珊, 等. 山豆根多糖对 Lewis 肺癌小鼠抑瘤作用及免疫功能影响的实验研究[J]. 中药材, 2018, 41(6): 1459 - 1462.
[57] DARRASSE - JÈZE G, PODSYPANINA K. How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T - cells shape the early immunological events in tumor development[J]. Front Immunol, 2013, 4: 292.
[58] NAKAJIMA A, MURAKAMI R, HORI S. Functional analysis of Foxp3 and its mutants by retroviral transduction of murine primary CD_4^+ T cells[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2559: 79 - 94.
[59] LI H Y, MCSHARRY M, BULLOCK B, et al. The tumor microenvironment regulates sensitivity of murine lung tumors to PD - 1/PD - L1 antibody blockade[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(9): 767 - 777.
[60] LI A M, SHUAI X Y, JIA Z J, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA - 125b[J]. J Transl Med, 2015, 13: 100.
[61] WANG X E, WANG Y H, ZHOU Q, et al. Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non - small cell lung cancer patients[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 499 - 505.

中国知网 https://www.cnki.net



注：a. 生品 MTD 组；b. 酒炙品 MTD 组；c. 醋炙品 MTD 组；d. 炒焦品 MTD 组；e. 盐炙品 MTD 组；f. 正常组。

图 7　肝组织病理变化（HE 染色，×20）

中药多糖调节免疫细胞抗肺癌作用机制研究进展

（正文见 149 – 154 页）

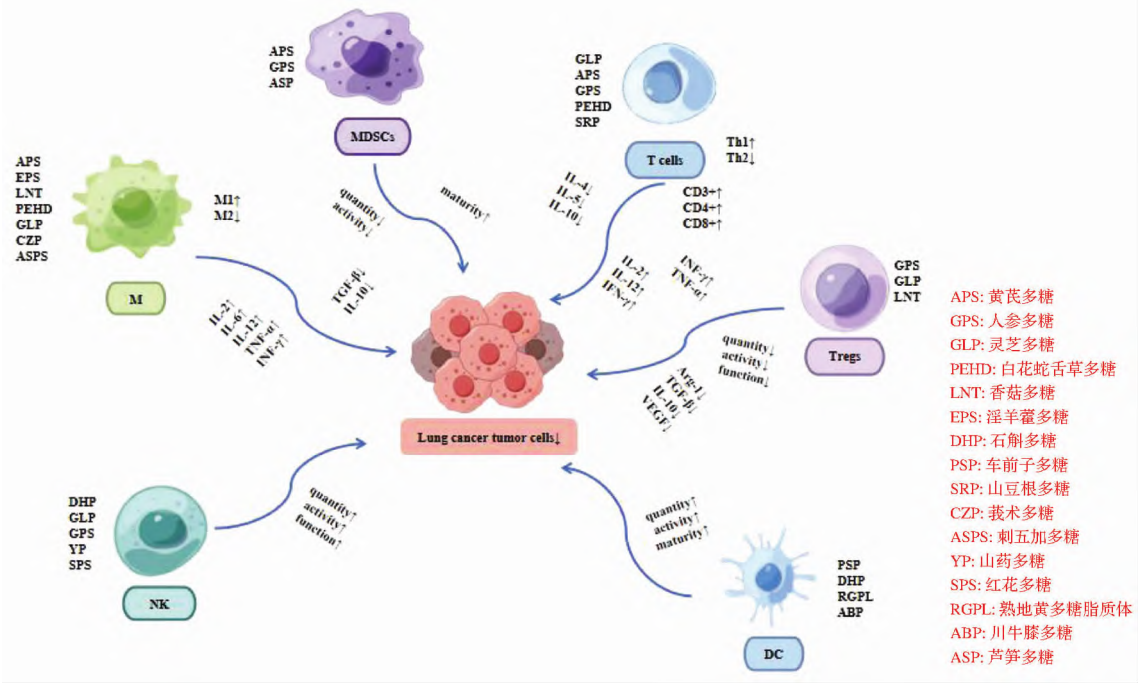


图 1　中药多糖调控免疫细胞抗肺癌作用机制

中国知网　https://www.cnki.net