DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.032

中药活性成分调控免疫细胞抗乳腺癌作用机制研究进展

黄鸣麒[1],王成志[1],蔡雨萌[1],李东东[2],王青青[1],王玉萍[2]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450053;2.河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002)

摘要:乳腺癌发病率和病死率已位居中国女性恶性肿瘤首位,其防治工作已成为急需解决的重大科学问题。免疫细胞在乳腺肿瘤免疫微环境中发挥重要作用,始终影响着乳腺癌的发生发展。近年来,中医药在乳腺癌患者综合治疗、提高生活质量、延长生存期等方面效果显著。研究表明,多种中药活性成分可以通过调节乳腺肿瘤免疫微环境中巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞、T淋巴细胞、调节性T细胞以及B淋巴细胞等免疫细胞,改善乳腺肿瘤免疫微环境,增强免疫应答能力,从而发挥抗乳腺癌作用。通过搜集近年来中药活性成分抗乳腺癌治疗的相关研究,从中药活性成分调节免疫细胞抗乳腺癌作用机制角度进行论述,以期为中医药治疗乳腺癌提供新的理论依据,为后期开展相关临床研究打下坚实的理论基础。

关键词:中药活性成分;免疫细胞;乳腺癌;机制研究
中图分类号:R273.379 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)06-0159-07

Research Progress on Mechanism of Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine Regulating Immune Cells Against Breast Cancer

HUANG Mingqi[1], WANG Chengzhi[1], CAI Yumeng[1], LI Dongdong[2], WANG Qingqing[1], WANG Yuping[2]
(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, Henan, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China)

Abstract: The incidence and mortality rate of breast cancer have ranked first among female malignant tumors in China, and its prevention and treatment have become a major scientific problem urgently needed to be solved. Immune cells play an important role in the immune microenvironment of breast cancer and always affect the occurrence and development of breast cancer. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been effective in the comprehensive treatment of breast cancer patients, improving the quality of life and prolonging the survival period. Studies have shown that a variety of traditional Chinese medicine active ingredients can improve the immune microenvironment of breast tumors and enhance the immune response by regulating immune cells such as macrophages, natural killer cells, dendritic cells, myeloid - derived suppressor cells, T lymphocytes, regulatory T cells and B lymphocytes in the immune microenvironment of breast tumors, thus playing a role in anti - breast cancer. In this paper, it collected the relevant research on the anti - breast cancer treatment of the active ingredients of traditional Chinese medicine in recent years, and discussed the mechanism of the active ingredients of traditional Chinese medicine in regulating immune cells against breast cancer, in order to provide a new theoretical basis for the treatment of breast cancer with traditional Chinese medicine and lay a solid theoretical foundation for the development of related clinical research in the later stage.

Keywords: active ingredients of traditional Chinese medicine; immune cells; breast cancer; mechanism research

据统计,2020年全球乳腺癌(breast cancer,BC)新发病例约226万人,已超越肺癌居全球癌症新发病例的首位[1]。在中国,BC也严重威胁着女性的身心健康。仅2022年,中国BC新发患者约为34万例,发病率呈逐年上升趋势[2]。免疫系统是人体重要的防御系统,但肿瘤细胞为了生存,表达大量细胞程序性死亡配体1(programmed death - ligand 1,PD - L1)蛋白,与免疫细胞表面的细胞程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1,PD - 1)结合,形成免疫逃逸后无限增殖而成。肿瘤免疫治疗(tumor immunotherapy)是通过激活机体自身免疫系统,增强抗肿瘤免疫应答,利用机体产生的免疫活性物质和免疫细胞,特异性地清除肿瘤病灶、打破免疫耐受、抑制肿瘤细胞

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);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ07)
作者简介:黄鸣麒(1996 -),女,河南郑州人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤的临床及基础。
通讯作者:王玉萍(1978 -),女,河南开封人,副主任医师,硕士,研究方向:恶性肿瘤的中西医结合治疗。E-mail:13838205267@163.com。

增殖的治疗手段。虽然免疫治疗等新兴治疗手段的出现为 BC 患者延长了总生存期,但由于肿瘤异质性、耐药性等原因还是拥有较高的复发转移率[3]。

中医与免疫的关系由来已久,“疫”一般是古人对传染性疾病的称谓。中医学“免疫”一词,最早见于 19 世纪李氏所著的《免疫类方》,是“免除疾病的危害”之意。《素问·遗篇·刺法论篇》曰:“正气存内,邪不可干”。《素问·评热病论篇》言“邪之所凑,其气必虚”。说明疾病是人体正气与邪气相互抗争的产物,正邪动态平衡,则机体“阴平阳秘,精神乃治”“内外调和,邪气不能害”。中医免疫体系中的核心即“正气”,有祛邪、调节机体阴阳平衡的作用,而现代医学免疫是指人体自身的防御机制,具有防御、自稳、监视的功能。这两种观点实质上大同小异。目前公认癌症病机为本虚标实,以“正气不足”为本质。现代医家指出“扶正治癌”,并揭示一些中药有效成分通过“顾护正气,协调阴阳”调节机体免疫细胞,抑制肿瘤细胞增殖甚至诱导肿瘤细胞凋亡抗肿瘤。根据相关数据表明,免疫细胞及其作用机制在肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中会影响 BC 的进展及转移[4]。综上,本文将 TME 中的免疫细胞分为固有免疫细胞、适应性免疫细胞,并综合论述中药活性成分调控免疫细胞抗 BC 的作用机制及最新研究进展。

1 中药活性成分调节固有免疫细胞

免疫应答是宿主身体免疫系统如何对体内有害外来粒子或病原体就抗原做出反应的机制,它通过识别抗原并激发机制来防御外来病原体。可分为固有性免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)两大类。固有免疫又叫作先天性免疫或非特异性免疫,当外界病原体入侵时,固有免疫系统首先发挥作用,它不依赖于抗原,通过不同的免疫细胞屏障来发挥作用。研究表明,中药活性成分对固有免疫细胞如巨噬细胞(macrophages,M)、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)、树突状细胞(dendritic cell,DC)、髓源性抑制细胞(myeloid - derived suppressor cells,MDSCs)具有显著的调节作用,对于调节免疫相关因子表达,增强机体固有免疫应答反应,优化 BC 肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment,TIME)具有不可替代的作用。具体作用机制见插页ⅩⅩⅢ图 1。

1.1 巨噬细胞(M 细胞) 巨噬细胞广泛存在于各种组织中,能够吞噬和杀灭病原体,清除衰老或死亡细胞,参与调节和维持机体稳态,还能够处理和呈递抗原,介导特异性免疫[5]。浸润肿瘤组织或聚集在 TME 中的巨噬细胞,称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor - associated macrophages,TAMs),TAMs 在不同的组织环境可特异性分为两种不同的极化激活状态:经典激活的 M1 型巨噬细胞、替代激活的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞在白细胞介素(interleukin,IL) - 1β、干扰素 - γ(interferon,IFN - γ)、肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α,TNF - α)、脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)等激活下,介导辅助性 T 细胞 1(T helper cell,Th1)型免疫反应,分泌 IL - 12、IL - 23、TNF - α、IL - 6 等免疫性细胞因子,通过吞噬、细胞毒性、血管损伤、肿瘤坏死抑制肿瘤生长[6-7]。相反,M2 型巨噬细胞主要由 IL - 3、IL - 4、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony - stimulating factor,M - CSF)等激活,表达大量清道夫受体 CD163 和 CD200R,释放 IL - 10、转化生长因子 β(transforming growth factor - β,TGF - β)、精氨酸酶 1(arginase 1,Arg - 1)等促瘤因子,增强癌细胞存活、血管生成、免疫抑制来促进肿瘤生长和进展[8]。TAMs 是 BC 免疫微环境中的主要组成部分,甚至能够达到 BC 组织的 30% ~60%[9-10]。M2 表型在 BC 中占有一定的比例,其可能产生的机制是 BC 细胞分泌的化学物质将这些巨噬细胞转变为 M2 型[11]。乳腺肿瘤的发展过程中,M2 型巨噬细胞通过促进肿瘤细胞增殖、转移及血管生成、支持癌症干性、调节能量代谢、诱导免疫系统逃逸等来支持 BC 的进展[12]。而 HONKANEN T J 等[13]研究表明,在接受曲妥珠单抗的 40 例HER2 + BC 患者队列中,体内大量 M1 型巨噬细胞的存在与生存率提高显著相关,而 M2 型巨噬细胞(CD163$^+$)高表达则与较差的预后相关。综上,促进 M1 - TAM 极化,抑制 T2 - TAM 的招募、促进其衰竭或重编程 M2 - TAM,使其逆转为 M1 - TAM 是治疗 BC 的潜在治疗靶点。

黄芩素是从黄芩中分离出的主要生物活性化合物之一,是黄芩中含量最高的黄酮类化合物,具有抗肿瘤作用。HE S 等[14]研究发现,黄芩素可以通过抑制磷酸肌醇 3 - 激酶(Phosphoinositide 3 - kinase γ,PI3kγ)的蛋白活性,从而诱导 NF - κB 信号通路激活,最终诱导 TME 中 TAMs 向 M1 - TAMs 倾斜,延缓 BC 的生长和转移。穿心莲内酯是中药穿心莲的主要活性成分。LI L 等[15]发现穿心莲内酯可以上调 CD11b、CD68 的表达,降低 CD206、CD163 的表达,抑制 M2 型巨噬细胞极化,增强 M1 型巨噬细胞极化,抑制 BC 的增殖。蒲公英是中药菊科属的一种,具有清热解毒、消肿散结等功效。现代临床及药理学研究表明,蒲公英提取物具有突出的抗肿瘤活性[16]。DENG X X 等[17]研究发现蒲公英提取物显著提高 IL - 8、TNF - α、iNOS 的表达,降低 IL - 10、CD206、Arg - 1、TGF - β 的表达,促使巨噬细胞从 M2 到 M1 表型的极化,进而抑制三阴性 BC 的生长和转移。甘草根茎的总黄酮是中药甘草中的主要活性成分,具有抗肿瘤作用[18]。JIANG Y X 等[19]通过对 BC 小鼠注射来自甘草根茎的总黄酮类化合物观察到:甘草根茎总黄酮可以在 mRNA 和蛋白水平上抑制 M2 型标志物 Arg - 1、FIZZ1、YM1、CD206 的表达,下调细胞因子 IL - 4 和 IL - 13 的表达;上调 M1 型标志物 iNOS 表达、阻断 STAT6 信号通路、增加 miR - 155 水平,调节 M1/M2 极化比,降低 BC 细胞的生长和迁移能力。枸杞多糖(lyciuml Barbarum Polysaccharides,LBP)是中草药枸杞的主要活性成分,其在调节免疫方面具有较大潜力。LIU M Q 等[20]研究发现分子范围为 50 ~100 kDa 的 LBP 可诱导 BC 荷瘤小鼠体内巨噬细胞产生强大复极化效应,将它们从 M2 型转变为 M1 型,起到显著的缩瘤作用。黄芪多糖(astraalus Polysacharin,APS)是中药黄芪的主要活性成分,在调节肿瘤特异性、非特异性免疫方面成果显著[21]。WEI W 等[22]研究发现 APS 可上调 M1 型标志物和细胞因子 iNOS、IL - 6、TNF - α 和 CXCL10 的基因高表达、诱导 Notch 信号通路上调并促进 M1 型巨噬细胞极化,进而抑制乳腺肿瘤细胞的增殖和侵袭。白藜芦醇是从中草药虎杖的根茎中提取出来的一种多酚化合物,具有较高的抗肿瘤等药理活性[23]。CHEUK I W 等[24]研究发现白藜芦醇可以提高 M1 型巨噬细胞中 iNOS 和 CXCL10 的基因表达,

降低 M2 型巨噬细胞中 Arg－1、CD163、MRC1 的基因表达，抑制 IL－6/STAT3 活化，改善 M1/M2 巨噬细胞极化比，抑制 BC 细胞增殖。综上所述，黄芩素、穿心莲内酯、蒲公英提取物等中药活性成分可以通过调节 M1、M2 巨噬细胞相关细胞因子和标记物的表达，来诱导 M1 巨噬细胞极化，抑制 M2 巨噬细胞极化，优化 M1/M2 巨噬细胞极化比例，从而增强巨噬细胞对乳腺肿瘤细胞的吞噬和杀灭能力，发挥显著的抗乳腺癌治疗作用。

1.2 *自然杀伤细胞*（NK 细胞） NK 细胞是强大的细胞毒性淋巴细胞，可消除异常细胞且不依赖特异性抗原，在先天性免疫应答中起着至关重要的作用，是介导肿瘤免疫监视的肿瘤拮抗细胞的重要亚群[25]。NK 细胞主要产生 IFN－γ 并激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞。据研究 IFN－γ 能抑制 BC 肿瘤细胞生长[26]。越来越多的研究表明，一些中药活性成分在调节 NK 细胞功能、激活机体非适应性免疫力杀伤肿瘤方面具有很广阔的前景。

丹参素是中药丹参重要的水溶性成分之一，在抗肿瘤方面有显著药理活性[27]。张婷婷[28]对丹参素体外干预人源高转移 BC 细胞，发现丹参素可逆转肿瘤细胞外周血中免疫抑制因子 TGF－β 的表达，改善 TGF－β 介导的 NK 细胞免疫杀伤抑制状态，发挥抗肿瘤效应。ISLAM M T 等[29]研究发现，穿心莲内酯通过促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖增强 IL－2 和 IFN－γ 的分泌，抑制乳腺肿瘤的生长。人参皂苷 Rh2（ginsenoside，Rh2）是一种在人参中发现的三萜皂苷，作为人参的主要活性成分之一，因其抗癌活性而得到认可[30]。YANG C M 等[31]通过建立原位和血源性小鼠模型发现，人参皂苷 Rh2 可以直接与内质网蛋白 5（endoplasmic reticulumprotein 5，ERp5）结合，调节 NKG2D－MICA 信号轴，增强 NK 细胞的杀伤活性，抑制 BC 的生长和转移。综上，中药活性成分丹参素、穿心莲内酯、人参皂苷 Rh2 通过上调免疫抑制因子的表达、提高免疫细胞因子及干扰素的分泌或直接与蛋白相结合，调节信号轴，增强 NK 细胞增殖能力及杀伤活性，发挥抗 BC 的作用。

1.3 *树突状细胞*（DC 细胞） DC 起源于骨髓造血干细胞，是功能最强的抗原呈递细胞（antigen－presenting cells，APC），在适应性免疫应答的启动和调节中发挥重要作用[32]。在 TME 中，受肿瘤免疫抑制微环境等影响，DC 细胞表面的共刺激分子被抑制或下调，无法表达 MHC－I/MHC－Ⅱ类分子，DC 细胞提呈抗原能力减弱等因素，导致 DC 相关的肿瘤免疫逃逸。研究表明，BC 细胞产生的外泌体阻断了骨髓前体细胞向 CD11c＋DCs 的分化过程，导致 DCs 数目减少[33]。ALDAHLAWI A M 等[34]研究发现，TME 能够使 Tregs 产生的 TGF－β 过表达，并抑制肿瘤细胞对未成熟 DC 的刺激，提高 IL－10 和 CD_4^+ 等细胞因子的分泌，减少肿瘤诱导的小鼠体内 IFN－γ 和 IL－12 的分泌，阻止 DC 成熟。因此，增加体内 DC 数目、促进 DC 细胞发育成熟、激活特异性 T 细胞，产生特异性抗肿瘤免疫反应是治疗 BC 的关键。

苦参碱是从中药植物苦参中提取的有效活性成分，王绪麟等[35]将 DC 细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine－induced killer cells，CIK）共同培养，将 DC－CIK 细胞联合苦参碱作用于 BC 细胞，发现苦参碱与 DC－CIK 细胞联合可有效降低 BC 细胞活力、下调 JAK2/STAT3 通路蛋白浓度表达，发挥对 BC 细胞的杀伤作用。车前草多糖（polysaccharide of Plantago asiatica，PLP）是从车前草中提取的多糖类活性成分，其具有显著的抗肿瘤活性[36]。GAO J F 等[37]从体内和体外途径发现，PLP 可促进 DCs 的 IL－12p70、TNF－α、IL－1β 和 IL－6 等 Th1 细胞因子的分泌、上调 CD86、CD80 和 MHC－Ⅱ表达，诱导 DC 体内外成熟、增强 DC 刺激淋巴细胞的增殖能力、加快细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T cells，CTL）的分化，发挥抑制 BC 生长的作用。由此，苦参碱、车前草多糖这两种中药活性成分可通过下调致癌蛋白的浓度表达、促进抗炎细胞因子分泌、上调分子表达诱导 DC 细胞成熟，增强其增殖能力，加快 CTL 分化直接杀伤乳腺肿瘤细胞。

1.4 *髓源性抑制细胞*（MDSCs 细胞） MDSCs 细胞由一群未成熟的异质性细胞构成，能通过抑制 T 细胞功能发挥强大的免疫抑制作用，同时可促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞侵袭、建立肿瘤转移前微环境直接促进肿瘤进展。因此，MDSCs 免疫抑制功能与肿瘤免疫治疗的疗效密切相关。在 BC 中，MDSCs 能加强 BC 细胞侵袭与迁移能力、影响上皮间质转化、诱导血管生成，促进癌细胞快速转移[38]。目前，中药活性成分抑制 MDSCs 以发挥抗肿瘤作用已逐渐被证实，为肿瘤免疫治疗提供了新思路。

洛罗兰糖苷是从民族药盘龙参中分离提取的一种活性成分，现代药理研究证实，盘龙参对乳腺癌 MCF－7 细胞具有毒性作用。秦越等[39]通过细胞实验研究发现洛罗兰糖苷通过下调 Bcl－2 信号通路的表达，诱导 MDSCs 细胞系凋亡，增强抗肿瘤作用。桦木酸是一种来自桦树皮的五环三萜类天然活性成分，可显著抑制 BC 细胞的增殖和转移[40]。ZENG A Q 等[41]通过动物实验发现，桦木酸可以通过抑制 STAT3/FAK 信号通路激活，降低基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）表达，使金属蛋白酶组织抑制因子－2（tissue inhibitor of metalloproteinase－2，TIMP－2）表达增加，进而减少肿瘤组织中 MDSCs 浸润。因此，中药活性成分洛罗兰糖苷、桦木酸能激活抗肿瘤蛋白信号通路、抑制免疫逃逸通路表达，加速肿瘤中 MDSCs 凋亡、减少 MDSCs 浸润、降低其数量并抑制其活性使机体发挥正常免疫功能，进而改善 TIME，发挥抗癌作用。

2 中药活性成分调节适应性免疫细胞

适应性免疫系统是我们体内防御系统的第二道防线，又称特异性免疫，是淋巴细胞在抗原的刺激下作出的特异性反应，同时能产生免疫记忆效应，在彻底消灭病原体以及防止二次感染方面起着关键作用。适应性免疫的关键特征是通过基因片段的体细胞重组，产生大量 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞受体特异性[42]。研究表明，一些中药活性成分可以通过调节 T 细胞、B 细胞以及调节 T 细胞起到抗 BC 的作用[43]。

2.1 *T 淋巴细胞* T 淋巴细胞是 TME 中的重要组成部分，在细胞水平上识别、杀伤、清除癌细胞等方面效果显著。T 细胞根据分子表达分为 CD_4^+ T 细胞和 CD_8^+ T 细胞，CD_4^+ 作为辅助性 T 细胞，最常见的亚型包括 1 型辅助性 T 细胞（Th1）和 2 型辅助性 T 细胞（Th2），Th1 分泌 IFN－γ、TNF－β 和 IL－2 等细胞因子改变 TME，直接杀伤肿瘤细胞或间接激活巨噬细胞、NK

细胞等免疫细胞以增强对肿瘤细胞的杀伤力；而 Th2 则可以分泌 IL－4、IL－10 等免疫抑制因子，当机体 Th2 细胞占优势状态，可能导致肿瘤的免疫逃逸，促进肿瘤细胞增殖。CD_8^+ T 细胞被称为细胞毒性 T 细胞（CTL），可以通过分泌颗粒酶 A（granzyme A，GzmA）、颗粒酶 B（granzyme B，GzmB）和穿孔素（Perforin），产生 IFN－γ 和 TNF－α 等细胞毒性因子，直接杀死癌细胞。在 BC 中，CD_8^+ T 细胞的肿瘤浸润通常与预后良好有关[44]。综上，维持 CD_4^+ T 细胞内 Th1/Th2 动态平衡、增加体内 CD_8^+ T 细胞数量，在提高 T 细胞特异性识别抗肿瘤方面有显著优势。

丹参总酚酸是丹参中主要的药效成分，其具有显著的抗癌作用[45]。宋梦瑶等[46]研究得出丹参总酚酸与 PD－L1 联合应用可以增加脾脏淋巴结内 CD_4^+ T 细胞、CD_8^+ T 细胞数量，改善 T 淋巴细胞亚群比例，减缓 BC 荷瘤小鼠肿瘤生长进程。柴胡皂苷 A（saikosaponin A，SSA）是从中药柴胡中提取的一类皂苷类活性成分。ZHAO X 等[47]研究显示柴胡皂苷 A（SSA）增加肿瘤中 CD_8^+ T 细胞和 CD_4^+ T 细胞的浸润、诱导 Th1/Th2 转变为 Th1 细胞、激活 IL－12/STAT4 通路，抑制乳腺肿瘤细胞增殖。综上，中药活性成分中丹参总酚酸、柴胡皂苷 A 通过增加 CD_4^+、CD_8^+ T 细胞亚群的比例、恢复 Th1/Th2 平衡，增强 T 淋巴细胞诱导的特应性免疫应答反应，抑制乳腺癌的生长转移。

2.2 调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs） Tregs 是 CD_4^+ T 细胞的一个亚群，可以预防自身免疫、控制过度炎症、维持免疫耐受，对免疫稳态至关重要。Tregs 在肿瘤组织中高表达，能介导肿瘤产生免疫耐受并促进 TME 的产生。在 BC 中，Tregs 亚群表现为高度免疫抑制效应表型，在肿瘤发生、进展、免疫检查点抑制剂治疗的耐药等方面发挥作用。研究表明，中药活性成分可以降低 Tregs 的数量、抑制其功能，改善 TME，发挥抗肿瘤优势。

青蒿素（artemisinin，ART）是来源于中草药植物黄花蒿中的倍半萜内酯类化合物，在抗肿瘤方面具有药理活性[48]。CAO Y 等[49]通过实验发现经 ART 处理后的 BC 荷瘤小鼠肿瘤内 T－bet、IFN－γ、TNF－α 水平均升高，TGF－β 水平降低，总结得出 ART 通过促进 T 细胞活化、抑制肿瘤中 Tregs 和 MDSCs 的免疫抑制阻碍乳腺肿瘤生长的结论。郭菁菁等[50]通过随机对照实验发现三叶青多糖通过降低 $CD_4^+CD_{25}^+Foxp3^+$ Treg 细胞比例，上调胸腺组织 CD_4^+、CD_8^+ T 细胞比例，提高脾脏组织 CD_4^+/CD_8^+ 比值，抑制 Tregs 细胞数目及功能，抑制乳腺肿瘤的生长及远端肺转移。冬凌草的主要活性成分冬凌草甲素是一种环二萜类化合物，因其具有良好的抗肿瘤活性而成为研究热点[51]。GUO J F 等[52]通过体内外实验发现冬凌草甲素可以通过调节 TGF－β 受体分布，减少 Tregs 细胞在肿瘤组织中的浸润，抑制 4T1 乳腺肿瘤的进展。柚皮素属二氢黄酮类化合物，是从中药蒲黄、枳实等提取的有效活性成分，具有抗肿瘤药理作用[53]。ZHANG F Y 等[54]通过动物实验发现，柚皮素不仅可以降低 Tregs、MDSCs 细胞比例，上调活化 T 细胞、INF－γ 的表达比例；还能抑制蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）的活性，在体内外阻断 TGF－β1 分泌，从而减少乳腺癌细胞分泌的 TGF－β1 并抑制肺转移。综上，青蒿素、三叶青多糖、冬凌草甲素等中药活性成分通过调节 T 细胞比例、受体分布、抑制分子活性，减少 BC 细胞分泌促肿瘤细胞因子，抑制 Tregs 数目、降低其比例，恢复 T 细胞正常免疫功能，抑制乳腺肿瘤细胞的增殖。

2.3 B 细胞 B 细胞是一种在适应性免疫反应中起关键作用

表 1 中药活性成分调节免疫细胞及其作用机制总结

免疫细胞	中药活性成分	来源	调节免疫具体作用机制	参考文献
巨噬细胞	黄芩素	黄芩	抑制 PI3kγ，激活 NF－κB 信号通路，诱导 M1－TAMs 极化	[14]
	穿心莲内酯	穿心莲	上调 CD11b、CD68 表达，降低 CD206、CD163 表达，抑制 M2 极化，增强 M1 极化	[15]
	蒲公英提取物	蒲公英	提高 IL－8、TNF－α、iNOS 表达，降低 IL－10、CD206、Arg－1、TGF－β 表达，促进 M2—M1 极化	[17]
	甘草根茎总黄酮	甘草	抑制 Arg－1、FIZZ1、YM1、CD206、IL－4、IL－3 表达，上调 iNOS 表达，调节 M1/M2 极化	[19]
	枸杞多糖	枸杞	诱导 TAM 复极化，M2 转至 M1	[20]
	黄芪多糖	黄芪	上调 iNOS、IL－6、TNF－a、CXCL10 表达，上调 Notch 信号通路，促进 M1 极化	[22]
	白藜芦醇	虎杖	提高 iNOS、CXCL1 表达，降低 M2 中 Arg－1、CD163、MRC1 表达，改善 M1/M2 巨噬细胞极化	[24]
自然杀伤细胞	丹参素	丹参	逆转 TGF－β1 表达，改善 NK 细胞免疫抑制状态	[28]
	穿心莲内酯	穿心莲	促进 T 细胞、NK 细胞增殖，增强 IL－2、IFN－γ 分泌	[29]
	人参皂苷 Rh2	人参	与 Erp5 结合，调节 NKG2D－MICA 信号轴，增强 NK 细胞杀伤活性	[31]
树突状细胞	苦参碱	苦参	联合 DC－CIK 细胞下调 JAK2/STAT3 通路表达	[35]
	车前草多糖	车前草	促进 IL－12p70、TNF－α、IL－1β、IL－6 等 Th1 型分泌、上调 CD86、CD80 和 MHC Ⅱ，促进 DC 表型、功能成熟	[37]
髓源性抑制细胞	洛罗兰糖苷	盘龙参	下调 Bcl－2 信号通路表达，促进 MDSCs 凋亡	[39]
	桦木酸	白桦树	抑制 STAT3/FAK 信号通路，降低 MMPs 表达，减少 MDSCs 浸润	[41]
T 细胞	丹参总酚酸	丹参	与 PD－L1 联合，增加 CD_4^+、CD_8^+T 数量，改善 T 细胞比例	[46]
	柴胡皂苷 A	柴胡	增加 CD_4^+、CD_8^+T 细胞浸润、促进 Th1 分化、激活 IL－12/STAT4 通路	[47]
调节性 T 细胞	青蒿素	黄花蒿	升高 T－bet、IFN－γ、TNF－α，降低 TGF－β，促进 T 细胞活化，抑制 Tregs	[49]
	三叶青多糖	三叶青	降低 $CD_4^+CD_{25}^+Foxp3^+$Treg 比例，上调 CD_4^+、CD_8^+T 比例，减少 Tregs 数目	[50]
	冬凌草甲素	冬凌草	调节 TGF－β 分布，减少 Tregs 在肿瘤中的浸润	[52]
	柚皮素	蒲黄、枳实	上调活化 T 细胞、INF－γ，抑制 PKC 活性，阻断 TGF－β1 分泌，降低 Tregs、MDSCs	[54]
B 细胞	铁皮石斛水提取物	铁皮石斛	下调 PI3K/AKT/mTOR 通路，提高 CD_3^+、CD_4^+/CD_8^+ 比例，促进 B 细胞增殖	[56]

的淋巴细胞，可以生成高亲和力抗体、免疫记忆、充当抗原呈递细胞，并分泌细胞因子，还可以产生免疫球蛋白如 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 等来发挥体液免疫作用。在肿瘤中，B 细胞可以分泌抗肿瘤抗体，参与淋巴结转移，释放细胞因子抑制肿瘤免疫反应。有研究表明[55]，在三阴性乳腺癌中，被免疫检查点抑制剂激活的滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cell，Tfh），可调节 B 细胞产生抗体，在肿瘤免疫应答中起关键作用。

铁皮石斛是一种珍贵的中药材，研究表明铁皮石斛对 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等免疫细胞有正向调节作用。牛壮伟等[56]发现铁皮石斛水提取物在 BC 荷瘤模型小鼠中下调肿瘤组织中 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白的表达，抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长与转移，同时提高外周血中 CD_3^+、CD_4^+/CD_8^+ T 细胞比例，增强脾脏中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖能力，提高荷瘤小鼠免疫功能。综上所述，中药活性成分铁皮石斛水提取物可以通过下调相关蛋白表达，增强 B 细胞增殖能力，诱导细胞凋亡，抑制肿瘤细胞增殖。见表 1。

3 总结与展望

综上所述，多种中药活性成分通过调节乳腺 TME 中巨噬细胞、NK 细胞、DC 细胞、MDSCs 细胞、Tregs 细胞、T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞，改善 BC 肿瘤免疫微环境、抑制肿瘤免疫逃逸、增强免疫细胞对乳腺肿瘤细胞的杀伤作用，从而发挥抗 BC 作用。但目前中药活性成分调节免疫细胞发挥抗 BC 作用的研究空间还存在以下问题：①部分中药活性成分提纯技术及生物利用度仍有所欠缺，其发挥抗癌药理作用的机制重复且并非单独作用，需要进一步明确精准靶点及作用通路，优化化学结构；②中药活性成分调节免疫细胞以发挥抗 BC 治疗的临床研究仍然较少，大多数相关研究仅涉及动物实验，缺乏大量准确的临床数据验证和支撑；③肿瘤免疫微环境不只有免疫细胞，中药活性成分调节免疫细胞以发挥抗 BC 作用可能不是中心环节，其抗癌作用的具体机制仍需进一步研究并详细阐述。因此，未来关于中药活性成分调节免疫细胞抗 BC 作用的相关研究应以提高提纯技术及生物利用度，以临床需求为导向，开展临床研究提供大量数据支持，深入探究并阐述中药活性成分与肿瘤免疫微环境的相互作用关系，更好促进临床抗 BC 新药研发，扩大中医药在抗 BC 临床治疗上的影响力，助力推进中医药现代化之路。

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] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584 - 590.

[3] KURNIAWAN B N, FERIANTO D, PIETER J Jr. Evaluation of breast cancer metastasis and mortality rates based on molecular subtype: a description study[J]. Breast Dis, 2022, 41(1): 427 - 432.

[4] BARRIGA V, KUOL N, NURGALI K, et al. The complex interaction between the tumor micro - environment and immune checkpoints in breast cancer[J]. Cancers, 2019, 11(8): 1205.

[5] ROQUILLY A, MINTERN J D, VILLADANGOS J A. Spatiotemporal adaptations of macrophage and dendritic cell development and function[J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 525 - 557.

[6] MALEKGHASEMI S, MAJIDI J, BAGHBANZADEH A, et al. Tumor - associated macrophages: protumoral macrophages in inflammatory tumor microenvironment[J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10(4): 556 - 565.

[7] GUNASSEKARAN G R, POONGKAVITHAI VADEVOO S M, BAEK M C, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL - 4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor - associated macrophages into M1 - like macrophages[J]. Biomaterials, 2021, 278: 121137.

[8] JI Z Z, CHAN M K, CHAN A S, et al. Tumour - associated macrophages: versatile players in the tumour microenvironment[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1261749.

[9] LAVIRON M, PETIT M, WEBER - DELACROIX E, et al. Tumor - associated macrophage heterogeneity is driven by tissue territories in breast cancer[J]. Cell Rep, 2022, 39(8): 110865.

[10] LI S S, YU J L, HUBER A, et al. Metabolism drives macrophage heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. Cell Rep, 2022, 39(1): 110609.

[11] MUNIR M T, KAY M K, KANG M H, et al. Tumor - associated macrophages as multifaceted regulators of breast tumor growth[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6526.

[12] HUANG X Q, CAO J S, ZU X Y. Tumor - associated macrophages: an important player in breast cancer progression[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(3): 269 - 276.

[13] HONKANEN T J, TIKKANEN A, KARIHTALA P, et al. Prognostic and predictive role of tumour - associated macrophages in HER2 positive breast cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10961.

[14] HE S, WANG S S, LIU S Q, et al. Baicalein potentiated M1 macrophage polarization in cancer through targeting PI3Kγ/NF - κB signaling[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 743837.

[15] LI L, YANG L L, YANG S L, et al. Andrographolide suppresses breast cancer progression by modulating tumor - associated macrophage polarization through the Wnt/β - catenin pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(12): 4587 - 4603.

[16] 刘晓燕，龙凤，赵玉，等. 蒲公英中有效成分抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药，2023，54(10)：3391 - 3400.

[17] DENG X X, JIAO Y N, HAO H F, 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.

[18] YANG Y Y, LI S N, XU L, et al. The complete mitochondrial genome of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (Fabales, Leguminosae)[J]. Mitochondrial DNA B Resour, 2021, 6(2): 475 - 477.

[19] JIANG Y X, CHEN Y, YANG Y, et al. Screening five qi - tonifying herbs on M2 phenotype macrophages[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9549315.

[20] LIU M Q, BAO C J, LIANG X F, et al. Specific molecular weight of *Lycium barbarum* polysaccharide for robust breast cancer regres-

sion by repolarizing tumor – associated macrophages[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 1): 129674.
[21] LI K, CUI L J, CAO Y X, et al. UHPLC Q – exactive MS – based serum metabolomics to explore the effect mechanisms of immunological activity of *Astragalus* polysaccharides with different molecular weights[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 595692.
[22] WEI W, LI Z P, BIAN Z X, et al. *Astragalus* polysaccharide RAP induces macrophage phenotype polarization to M1 via the Notch signaling pathway[J]. Molecules, 2019, 24(10): 2016.
[23] 马姜媛, 李智新, 王志忠, 等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(12): 787 – 792.
[24] CHEUK I W, CHEN J, SIU M, et al. Resveratrol enhanced chemosensitivity by reversing macrophage polarization in breast cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 854 – 863.
[25] KOH E K, LEE H R, SON W C, et al. Antitumor effects of NK cells expanded by activation pre – processing of autologous feeder cells before irradiation in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2023, 25(6): 232.
[26] 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.
[27] 许红蕾,王庭芳,张川. 丹参素及其衍生物药理作用机制和应用研究进展[J]. 中国现代应用药学,2021,38(2):237 – 243.
[28] 张婷婷. 基于 TGF – β_1 探讨丹参素调节 NK 细胞对乳腺癌的杀伤作用及机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
[29] ISLAM M T, ALI E S, UDDIN S J, et al. Andrographolide, a diterpene lactone from *Andrographis paniculata* and its therapeutic promises in cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 420: 129 – 145.
[30] PARK J E, KIM H W, YUN S H, et al. Ginsenoside Rh2 upregulates long noncoding RNA STXBP5 – AS1 to sponge microRNA – 4425 in suppressing breast cancer cell proliferation[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 754 – 762.
[31] YANG C M, QIAN C, ZHENG W W, et al. Ginsenoside Rh2 enhances immune surveillance of natural killer (NK) cells via inhibition of ERp5 in breast cancer [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155180.
[32] MURPHY T L, MURPHY K M. Dendritic cells in cancer immunology[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(1): 3 – 13.
[33] 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.
[34] ALDAHLAWI A M, ZAHER K S A. Dendritic cell – based immunity: screening of dendritic cell subsets in breast cancer – bearing mice[J]. J Microsc Ultrastruct, 2023, 11(3): 150 – 160.
[35] 王绪麟, 李慧璇, 王丽华, 等. 苦参碱联合 DC – CIK 细胞对乳腺癌细胞的杀伤作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2311 – 2315.
[36] ZHANG S S, HU J L, SUN Y G, et al. Review of structure and bioactivity of the *Plantago* (Plantaginaceae) polysaccharides[J]. Food Chem X, 2021, 12: 100158.
[37] GAO J F, ZHANG Y N, CUI J W, et al. A polysaccharide from the whole plant of *Plantago asiatica* L. enhances the antitumor activity of dendritic cell – based immunotherapy against breast cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 678865.
[38] PASTAKI KHOSHBIN A, ESKIAN M, KESHAVARZ – FATHI M, et al. Roles of myeloid – derived suppressor cells in cancer metastasis: immunosuppression and beyond[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2019, 67(2): 89 – 102.
[39] 秦越, 庞宗然. 洛罗兰糖苷激活 Bcl – 2 通路诱导髓样抑制性细胞凋亡研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(3): 288 – 291.
[40] 王雪振, 牟悦, 郝倩, 等. 桦木酸抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 223 – 231.
[41] ZENG A Q, YU Y, YAO Y Q, et al. Betulinic acid impairs metastasis and reduces immunosuppressive cells in breast cancer models [J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 3794 – 3804.
[42] LI W S, ZHANG Q Q, LI Q, et al. Innate immune response restarts adaptive immune response in tumors[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1260705.
[43] WANG Y S, ZHANG Q F, CHEN Y C, et al. Antitumor effects of immunity – enhancing traditional Chinese medicine[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020, 121: 109570.
[44] CASTOLDI A, LEE J, DE SIQUEIRA CARVALHO D, et al. $CD8^+$ T cell metabolic changes in breast cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(1): 166565.
[45] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024 – 5028.
[46] 宋梦瑶, 钱程, 陆茵. 丹参总酚酸联合 anti – PD – L1 调控髓源性巨噬细胞浸润抑制乳腺癌发生发展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(10): 1884 – 1890.
[47] ZHAO X, LIU J Y, GE S S, et al. Saikosaponin A inhibits breast cancer by regulating Th1/Th2 balance[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 624.
[48] 廖媛, 王钰婷, 罗贤强, 等. 青蒿素类化合物抗肿瘤作用激活机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3429 – 3435.
[49] CAO Y, FENG Y H, GAO L W, et al. Artemisinin enhances the anti – tumor immune response in 4T1 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 110 – 116.
[50] 郭菁菁, 赵英杰, 李伟, 等. 三叶青地上部分多糖对乳腺癌小鼠的抗肿瘤作用[J]. 中成药, 2019, 41(4): 916 – 919.
[51] 高世勇, 唐博琪, 魏新瑞, 等. 冬凌草的本草考证、化学成分、药理作用及其临床应用[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6543 – 6554.
[52] GUO J F, CHEN T, MA Z Y, et al. Oridonin inhibits 4T1 tumor growth by suppressing Treg differentiation via TGF – β receptor[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106831.
[53] 刘万路. 柚皮素磷脂酰胆碱复合物滴丸处方优化及口服药动学评价[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6253 – 6263.
[54] ZHANG F Y, DONG W J, ZENG W F, et al. Naringenin prevents TGF – β1 secretion from breast cancer and suppresses pulmonary metastasis by inhibiting PKC activation[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 38.
[55] HOLLERN D P, XU N, THENNAVAN A, et al. B cells and T follicular helper cells mediate response to checkpoint inhibitors in high mutation burden mouse models of breast cancer[J]. Cell, 2019, 179(5): 1191 – 1206.
[56] 牛壮伟, 颜美秋, 苏洁, 等. 铁皮石斛水提物对 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠的抑瘤及免疫调节作用研究[J]. 中草药, 2023, 54(1): 131 – 141.

基于“三焦者、水谷之道路”探讨苓桂术甘汤影响淋巴管生成参与 m－RCT 防治动脉粥样硬化理论研究

（正文见 147－150 页）

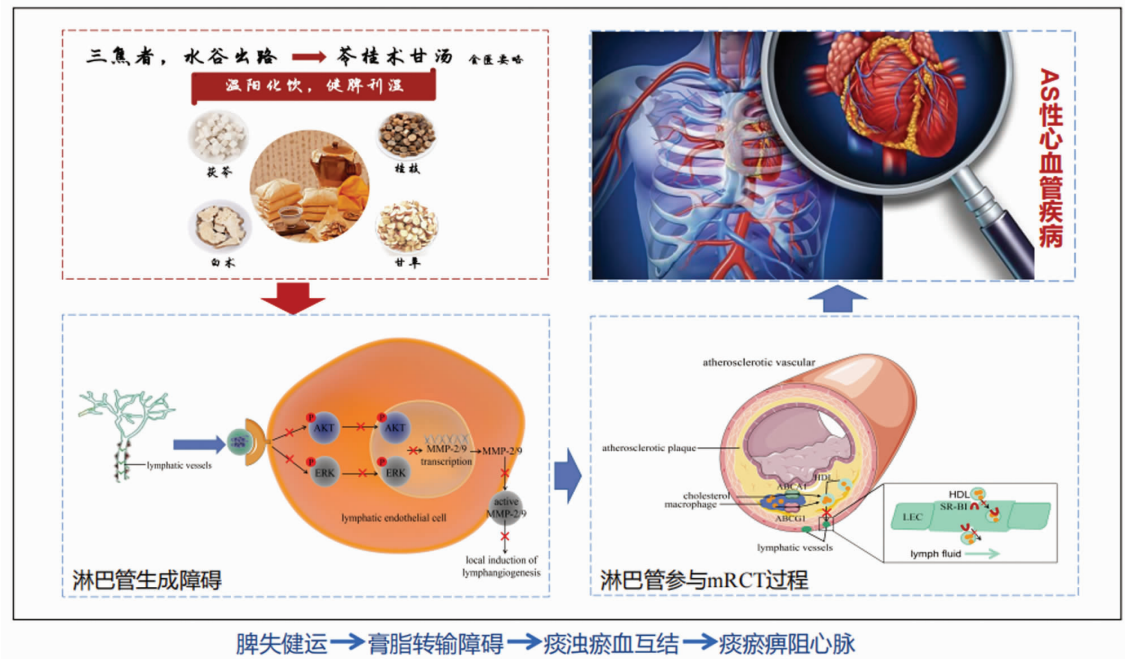


图 1　冠心病痰瘀互结病机微观体现

中药活性成分调控免疫细胞抗乳腺癌作用机制研究进展

（正文见 159－164 页）

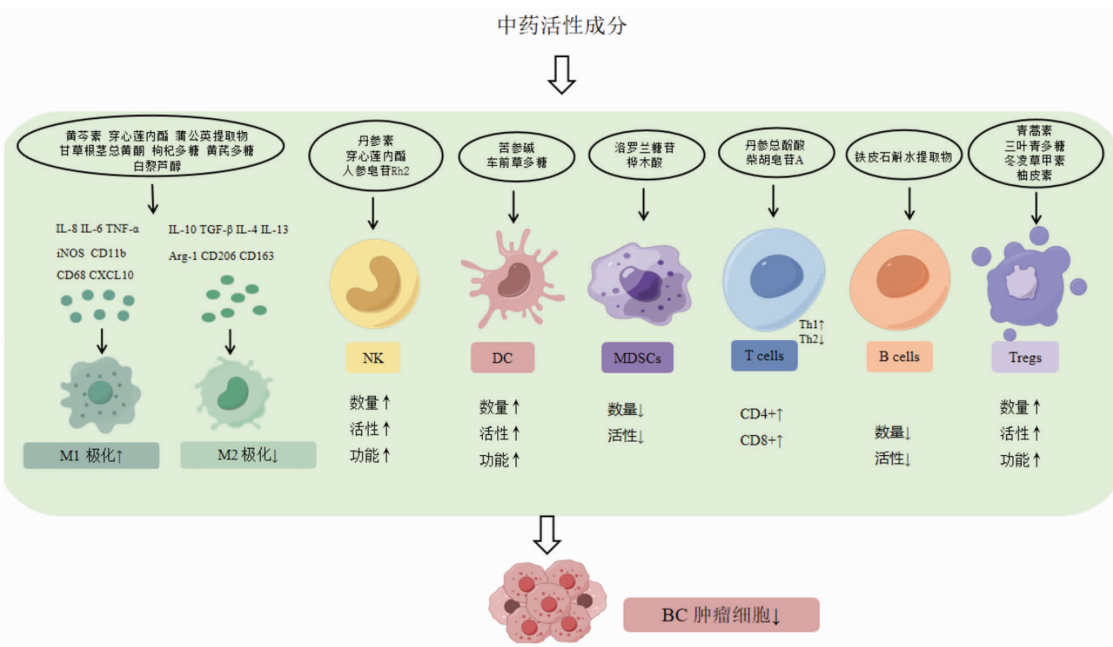


图 1　中药活性成分调节免疫细胞具体作用机制