中药干预肿瘤微环境相关细胞抗肿瘤耐药的作用机制*

邹晓雨[1]，李娟[1]，李金田[2]，梁建庆[1]

1. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州 730000；2. 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室，甘肃 兰州 730000

摘要：肿瘤发病率逐年上升，化疗作为其主要治疗手段之一，在临床实际应用上却面临着严重的耐药问题。肿瘤微环境中的肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤干细胞与化疗耐药性密切相关，它们通过各种途径影响化疗药物的分布与渗透，能在化学压力下存活并分泌多种细胞因子，促进肿瘤细胞生长并产生耐药性。中药有效成分及中药复方具有多靶点作用的优势，能够有效调控肿瘤微环境细胞的招募与浸润，重编程其细胞表型，抵抗其作用途径，从而发挥抗肿瘤和抗化疗耐药的作用。

关键词：肿瘤微环境；化疗耐药；肿瘤相关成纤维细胞；肿瘤相关巨噬细胞；肿瘤干细胞

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.059

中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)02－0357－09

The Mechanism of Traditional Chinese MedicineIntervention in Anti－tumor Resistance of Tumor Microenvironment Related Cells

ZOU Xiaoyu[1]，LI Juan[1]，LI Jintian[2]，LIANG Jianqing[1]

1. Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou Gansu China 730000；2. Key Laboratory of Excavation and Innovative Transformation of Chinese Medicine，Lanzhou Gansu China 730000

Abstract：The incidence of tumors is increasing year by year，and chemotherapy，as one of its main therapeutic means，is facing a serious drug resistance problem in its practical clinical application. Tumor－associated fibroblasts，tumor－associated macrophages and tumor stem cells in the tumor microenvironment are closely related to chemotherapeutic drug resistance，which affect the distribution and penetration of chemotherapeutic drugs through various pathways，survive chemical stress and secrete a variety of cytokines to promote the growth of tumor cells and generate drug resistance. With the advantage of multi－targeting，Chinese medicine active ingredients and Chinese medicine compound can effectively regulate the recruitment and infiltration of tumor microenvironment cells，reprogram their cellular phenotypes，and resist their pathways of action，to play the roles of anti－tumor and anti－chemotherapeutic drug resistance.

Key words：tumor microenvironment；chemotherapeutic drug resistance；tumor－associated fibroblasts；tumor－associated macrophages；tumor stem cells

现如今，恶性肿瘤的发病率逐年升高，治疗方法不断出新，但化疗仍是治疗恶性肿瘤的主要手段之一[1]。然而，化疗的耐药问题却影响着肿瘤治疗效果和预后效果，是临床治疗急需解决的重点课题。肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME)，是指实体瘤所处的局部生物环境，包括癌变细胞和附近基质细胞(免疫细胞、成纤维细胞等)、微血管、细胞因子及细胞外基质(extracellular matrix，ECM)等组成[2]。发生肿瘤耐药有内外两种机制，其中肿瘤细胞自主耐药是内在机制，主要是细胞内在基因结构改变的结果，涉及替代信号通路的激活、凋亡缺失、药物靶标突变、靶基因的扩增和外排的激活等。肿

*基金项目：国家自然科学基金项目地区科学基金项目(82160872)；甘肃省中医药研究中心 2020 年专项开放课题项目(zyzx－2020－zx17，zyzx－2020－zx20)

瘤耐药的外在机制与 TME 密切相关，TME 阻止肿瘤细胞的免疫清除、阻碍药物吸收和刺激旁分泌因子并发出癌细胞生长的信号，促进耐药而不引起基因突变和表观遗传变化[3]。中医学对于肿瘤治疗有着独特的见解，中医癌毒理论认为，癌毒是人体在各脏腑机能失去平衡时产生的一种特殊毒邪，从而引起肿瘤的发生发展，这与肿瘤微环境理论所强调的乏氧、酸性、高活性氧水平环境相似[4]。近年来文献报告显示，TME 中的肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤干细胞与化疗耐药密切相关[5]，中医药在减少上述细胞招募、重编程其细胞表型和抵抗其效用途径方面发挥重要作用[6]。本文从探索 TME 中的 3 种细胞入手，结合中医药调控 TME 相关途径，系统总结中医药干预化疗耐药的新进展，并展望今后 TME 和中医药在肿瘤化疗耐药中的发展方向，以期为后续深入研究提供参考。

1　肿瘤微环境细胞参与化疗耐药

1.1　肿瘤相关成纤维细胞促肿瘤化疗耐药机制

作为 TME 中含量最丰富的成分，肿瘤相关成纤维细胞（cancer - associated fibroblasts，CAFs）通常被认为是在肿瘤组织内和周围发现的所有成纤维细胞[7]。与正常成纤维细胞不同，从各种人类肿瘤中分离的活化 CAFs 表现出增加的自分泌信号、转导能力、增殖倾向和代谢活性[8]。CAFs 已被证明通过多种机制与肿瘤相互作用，包括诱导肿瘤细胞增殖、影响肿瘤血管生成、塑造免疫抑制微环境以逃避免疫监视，以及促进肿瘤形成和耐药性[9]。CAFs 可以通过影响化疗药物的分布、吸收来产生化学耐药性。CAFs 分泌的纤维、糖蛋白、纤连蛋白和基质金属蛋白酶会导致肿瘤结缔组织增生，重塑细胞外基质，影响药物递送，从而在物理上导致对化疗的耐药性[10]。同时，重塑的 ECM 会触发癌细胞内的上皮间质转化，诱导细胞周期停滞减少凋亡[11]并改变化疗药物摄取的细胞转运蛋白表达来赋予癌细胞化疗耐药性[12]。CAFs 还会引起微血管渗漏，影响化疗药物的分布来产生耐药性，这与 CAFs 分泌的 VEGF - A 密切相关[13]。CAFs 还可以通过旁分泌、外泌体和代谢重塑来促进肿瘤细胞抵抗化疗药物。CAFs 能够分泌多种细胞因子和生长因子，如 TGF - β、IL - 6 和 IL - 8，这些因子可以刺激癌细胞的增殖、侵袭和转移，同时也可以促进癌细胞的化疗耐药性[14-15]。同时，CAFs 的外泌体也有相似的功能，比如 H19 lncRNA 和 miR - 98 - 5p 分别促进大肠癌细胞和卵巢癌细胞化疗耐药[16-17]。在代谢重塑方面，CAFs 可以分泌各种营养物质和加速糖酵解来供应肿瘤细胞能量，同时抑制 ROS 的产生，并增加谷胱甘肽的水平，以对抗化疗诱导的细胞死亡[18]。还有研究表明，CAFs 还可以通过维持肿瘤干性[19]和降低肿瘤铁死亡[20]来促进化疗耐药。

1.2　肿瘤相关巨噬细胞促肿瘤化疗耐药机制　肿瘤相关巨噬细胞（tumor - associated macrophages，TAMs）由 M2 型和 M1 型巨噬细胞组成。M1 型巨噬细胞可诱导癌细胞的细胞毒性，并可通过吞噬作用消除癌细胞。而 M2 型巨噬细胞可以有效抑制免疫监视，进而激活肿瘤细胞增殖、血管生成和维持癌症细胞干性，疾病预后较差[21]。同时 M2 型巨噬细胞也是促肿瘤化学耐药的主要成分，可以影响化疗药物的渗透和转运。VEGF - A 的分泌与 M2 型巨噬细胞密切相关，作为一种促进肿瘤血管异常发育的因子，能够导致终末血管畸形、过度分支和血管通透性增加，进而影响肿瘤血流动力学和化疗药物的渗透[22]。M2 表型的外泌体还会引起肿瘤细胞膜表面 P - 糖蛋白上升，加速肿瘤细胞外排化疗药物[23]，从而导致化学耐药。M2 型巨噬细胞还可以分泌各种细胞因子来促肿瘤细胞抵抗化学治疗。通过产生和释放介质，M2 型巨噬细胞激活 PI3K/Akt、JAK/STAT、NF - κB 信号通路，驱动肿瘤生长和肿瘤化疗耐药性出现，这些信号通路促进了肿瘤细胞自噬[24]，加速了糖酵解[25]，减少了细胞凋亡[26]，以便于肿瘤细胞在化学压力下存活。

1.3　肿瘤干细胞促肿瘤化疗耐药机制　肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）是 1994 年首次在白血病中发现的肿瘤细胞亚群[27]。研究表明，CSC 在多种实体瘤中的存在，这些 CSC 随后证明了肿瘤增殖和细胞分化的潜力，其中增殖和分化能力也被称为 CSC 干性[28]。CSC 通过其持续增殖、侵入正常组织、促进血管生成、逃避免疫系统以及对常规抗癌疗法的耐药性来促进肿瘤进展和疾病复发[29]。越来越多的证据表明，CSC 与化疗耐药密切相关。不仅如此，有证据表明，对一种特定药物的获得性耐药可导致对其他化疗药物的交叉耐药性[30]。CSC 较其

他肿瘤细胞具有特异性，传统的放疗和化疗并不能杀死所有 CSC，这是由于 CSC 表达多药耐药转运蛋白，并显示出比其他细胞更活跃的 DNA 修复能力，并能减少化学诱导带来的凋亡[31]。CSC 还可以进入可逆 G0 细胞周期阶段并保持休眠状态，特别是在化学刺激时[32]。化学刺激结束时，CSC 又可继续增殖、分化。同时，CSC 还能通过提高自噬[33]、激活 Wnt/β－catenin[34]、MDK/Akt[35]通路来获得化学耐药性。

2　中药及其有效成分干预肿瘤微环境细胞抗肿瘤化疗耐药的机制

2.1　中药及其有效成分干预肿瘤相关成纤维细胞

研究发现，中药及其有效成分能够抑制 CAFs 活化、抵抗 CAFs 的促肿瘤耐药途径，从而影响化疗效果。其中 TGF－β 相关信号通路是中医药调控 CAFs 活化的一个重要途径。大黄酸[36]、青蒿素[37]、黄芩素[38]能够抑制 TGF－β/Smad 和 TGF－β/MAPK 信号通路，减少 CAFs 的活化，从而提高化疗药物的效果。人参皂苷 Rg3 通过抑制乳腺癌细胞分泌 TGF－β 和调节 TGF－β/Smad 信号传导，将活化的 CAFs 逆转至静息期并减弱致密基质屏障，继而显著提高多西他赛的抗肿瘤效果[39]。中药有效成分还具有促 CAFs 凋亡的作用，如夏枯草多糖通过抑制 bFGF 表达，诱导 CAFs 细胞凋亡和细胞周期阻滞[40]。在抵抗 CAFs 的促肿瘤耐药途径方面，中药及有效成分可以通过影响 CAFs 的代谢功能、旁分泌功能起到调控 CAFs 发挥抗肿瘤耐药的作用。紫草素能抑制单羧酸转运蛋白 4 的表达和细胞膜易位，以抑制 CAFs 中的有氧糖酵解，减少肿瘤细胞的能量供给，减弱 CAFs 诱导的胰腺癌吉西他滨耐药性[41]。白藜芦醇纳米颗粒通过减少 CAFs 介导的 CXCL－12/IL－6 轴，提高奈达铂和吉西他滨的化疗效果[42]。

2.2　中药及其有效成分干预肿瘤相关巨噬细胞

M2 型巨噬细胞是 TAMs 促肿瘤耐药的关键细胞，中药及其有效成分能够减少 M2 型巨噬细胞的极化，从而发挥抗肿瘤耐药的作用。其中一些扶正药物具有促进 TAMs 向 M1 型极化的作用，如人参、黄芪水提物可能通过多糖、皂苷促进抗炎细胞因子的表达，以促进 M1 型巨噬细胞极化，协同增强顺铂的抗癌作用[43]。党参多糖通过与巨噬细胞表面的甘露糖受体结合来激活巨噬细胞，促使 M2 型巨噬细胞复极化来增强达卡巴嗪抗小鼠黑色素瘤的作用[44]。黄芪、茯苓通过靶向 IL－6/STAT3 信号通路逆转肿瘤相关巨噬细胞的功能，降低人前列腺癌的紫杉醇耐药性[45]。一些祛邪药物同样有减少 M2 型巨噬细胞极化的作用，如南蛇藤素通过调控 M2 型巨噬细胞极化提高 A549 细胞对顺铂的敏感性[46]。雷公藤内酯醇通过抑制 PI3K/Akt/NF－κB 信号通路减轻 TAMs 向 M2－TAMs 极化程度，逆转人卵巢癌耐顺铂细胞（A2780/DDP）顺铂耐药[47]。白头翁皂苷 A3 通过调控 STAT6 磷酸化减少 M2 型巨噬细胞极化，从而提高人结肠癌 SW480 细胞对 5－氟尿嘧啶的化疗敏感性[48]。蟾毒灵是从中药蟾酥中提取出来的主要活性物质之一，可以通过抑制 M2 型巨噬细胞极化改善结肠癌细胞耐药[49]。

2.3　中药及其有效成分干预肿瘤干细胞　抑制肿瘤干细胞干性是改善肿瘤耐药的重要途径，中药及其有效成分能够有效调控肿瘤干细胞自身过表达的促存活通路，减弱其在化学压力下的存活能力。川芎提取物通过调控 TGF－β/Smad 信号通路抑制胃癌干细胞生长[50]。黄连素通过抑制 m6a 甲基化调控 Wnt/β－catenin 通路来抑制结直肠癌干细胞样细胞的干性和致瘤性[51]。藤黄酸通过抑制 DLK1 和 Wnt/β－catenin 通路抑制结直肠癌干细胞的特性和生长[52]。甘菊碱通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路从而抑制骨肉瘤细胞干性[53]。苦参碱通过上调 Let－7b 和抑制 Wnt 通路来抑制肺癌干细胞特性和耐药作用[54]。不仅如此，中药有效成分还可以通过其他通路抑制肿瘤干细胞的干性，黄芪甲苷通过抑制干细胞的干性，提高乳腺癌干细胞对紫杉醇的敏感性[55]。二氢丹参酮诱导的 NOX5 活化通过 ROS/Stat3 信号通路抑制乳腺癌干细胞生长[56]。穿心莲内酯通过降低 thoc1 介导的肿瘤干细胞特性来抑制三阴性乳腺癌的进展[57]。此外，研究表明，一些中药成分能够激发肿瘤干细胞的死亡程序，姜黄素通过 GSH－GPX4 和 FSP1－CoQ10－NAPH 通路诱导肺癌 $CD133^+$ 细胞的铁死亡[58]，同时，姜黄素还可以诱导 CD44 的结肠癌干细胞凋亡[59]。雷公藤甲素通过触发细胞凋亡抑制 $CD133^+/CD44^+$ 结肠癌干细胞的生长和迁移[60]。

最后，中药成分还能影响肿瘤干细胞的其他特性，双氢青蒿素通过灭活肿瘤干细胞中的 STAT3 来防止喉癌的远处转移[61]。姜黄素和维生素 D3 通过抑制乙醛脱氢酶 1 和 p－糖蛋白介导的多药耐药，增加了乳腺癌对紫杉醇的敏感性[62]。中药及其有效成分干预肿瘤微环境细胞的作用途径与机制见表 1。

表 1　中药及其有效成分干预肿瘤微环境细胞的作用途径与机制

作用途径	中药及其有效成分	作用机制	参考文献
调控 CAFs	大黄酸、青蒿素、黄芩素、人参皂苷 Rg3	抑制 TGF－β 相关信号通路	［36－39］
	夏枯草多糖	诱导 CAFs 细胞凋亡和细胞周期阻滞	［40］
	紫草素	抑制 CAFs 中的有氧糖酵	［41］
	白藜芦醇纳米颗粒	抑制 CXCL－12/IL－6 轴	［42］
促 M1 型巨噬细胞极化	人参黄芪水提物	促进抗炎细胞因子的表达	［43］
	党参多糖	甘露糖受体结合	［44］
	黄芪、茯苓	调控 IL－6/STAT3 通路	［45］
减少 M2 型巨噬细胞极化	南蛇藤素	调控 PI3K/AKT 信号通路	［46］
	雷公藤内酯醇	抑制 PI3K/Akt/NF－κB 信号通路	［47］
	白头翁皂苷 A3	调控 STAT6 磷酸化	［48］
调控 CSCs 干性	川芎提取物	调控 TGF－β/Smad 信号通路	［50］
	黄连素	调控 Wnt/β－catenin 通路	［51］
	藤黄酸	Wnt/β－catenin 通路	［52］
	甘菊碱	抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	［53］
	苦参碱	抑制 Wnt 通路	［54］
	二氢丹参酮	调控 ROS/Stat3 信号通路	［56］
	穿心莲内酯	降低 thoc1 表达	［57］
促 CSCs 死亡	姜黄素	通过 GSH－GPX4 和 FSP1－CoQ10－NAPH 通路诱导铁死亡和凋亡	［58－59］
	雷公藤甲素	诱导细胞凋亡	［60］
调控 CSCs 其它特性	姜黄素	抑制乙醛脱氢酶 1 和 p－糖蛋白介导的多药耐药	［62］

3　中药复方干预肿瘤微环境细胞的机制

3.1　中药复方干预肿瘤相关成纤维细胞　在结直肠癌中，健脾解毒汤通过下调肿瘤细胞衍生的整合素 β1 样外泌体，减少了成纤维细胞激活以抑制结直肠转移[63]。在肝癌中，鳖甲煎汤通过下调成纤维细胞介导的 PDGFRβ 信号转导发挥抗癌作用[64]。培元抗癌汤可通过抑制 CAFs 介导的 MMP－2/MMP－9 与 CXCL1/CXCL2 信号表达，抑制肿瘤生长[65]。在宫颈癌中，四皮汤通过抑制非编码 RNA HIPK1－AS 表达，减弱了成纤维细胞活化，从而发挥抗肿瘤作用[66]。

3.2　中药复方干预肿瘤相关巨噬细胞　补肾益气方通过下调 CCR5－CCL 趋化因子减少 M2 型巨噬细胞募集，增强抗肿瘤免疫力[67]。当归补血汤通过抑制脱氧胞苷的过度分泌和降低胞苷脱氨酶的高表达来阻断 M2 型巨噬细胞对吉西他滨的保护作用[68]。癌毒清方通过抑制 TAM/CXCL1/Treg 通路重塑免疫抑制 TME，从而抑制乳腺癌的免疫逃逸和肺转移[69]。健脾养正汤通过 PI3Kγ 通路重编程 M2 型巨噬细胞，抑制胃癌细胞 EMT，并最终在体内和体外抑制胃癌的生长和转移[70]。消痞方可以抑制 M2 表型巨噬细胞的增殖和极化，并以剂量依赖性方式降低 CXCL1 的表达，以抑制乳腺癌肺转移[71]。

3.3　中药复方干预肿瘤干细胞　益气化瘀解毒汤抑制 ABC 转运蛋白基因 MDR1 和 MRP1 的高表达和 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路的激活，减弱胃癌干细胞对 5－氟尿嘧啶类化疗药的耐药性[72]。改良参苓白术汤抑制 TGF－β/Smad 介导的 EMT 程序来抑制 CSCs 的多能性，从而抑制结直肠癌的生长[73]。八宝丹通过有效抑制 Wnt/β－catenin 信号传导抑制了肝癌细胞的增殖，以及 CSCs 的干细胞样特性[74]。癌毒清方通过抑制 GRP78/β－catenin/ABCG2 轴的自噬来抑制乳腺癌的生长，从而增加了乳腺 CSC 对紫杉醇的化学敏感性[75]。鳖甲煎方可以通过调节 miR－140 和抑制 Wnt/β－catenin 信号通

路发挥对 CSCs 的抑制作用，减弱肝细胞癌对化疗的耐药性[76]。中药复方干预肿瘤微环境细胞的作用机制见表 2。

表 2　中药复方干预肿瘤微环境细胞的作用机制

中药复方	组成	作用机制	参考文献
健脾解毒汤	黄芪、白术、党参、石见穿、八月札、山慈菇	下调肿瘤细胞衍生的整合素 β1 样外泌体，减少 CAFs 激活	[63]
鳖甲煎丸	鳖甲胶、阿胶、露蜂房、鼠妇、土鳖虫、蜣螂、硝石、柴胡、黄芩、半夏、党参、干姜、厚朴、桂枝、白芍、射干、桃仁、牡丹皮、大黄、凌霄花、葶苈子、石韦、瞿麦	下调 CAFs 介导的 PDGFRβ 信号转导发挥抗癌作用	[64]
培元抗癌汤	西洋参、黄芪、炒白术、莪术、白花蛇舌草、茯苓、郁金、厚朴、法半夏、焦山楂	抑制 CAFs 介导的 MMP－2/MMP－9 与 CXCL1/CXCL2 信号表达，抑制肿瘤生长	[65]
四皮汤	槐白皮、柳白皮、桑白皮、桃白皮	抑制非编码 RNA HIPK1－AS 表达，减弱了成纤维细胞活化	[66]
补肾益气方	黄芪、淫羊藿、地黄、黄芩、赤芍	通过下调 CCR5－CCL 趋化因子减少 M2 型巨噬细胞募集	[67]
当归补血汤	黄芪、当归	抑制脱氧胞苷的过度分泌和降低胞苷脱氨酶的高表达来阻断 M2 型巨噬细胞对吉西他滨的保护作用	[68]
癌毒清方	白花蛇舌草、莪术、黄芪、甘草	通过抑制 TAM/CXCL1/Treg 通路重塑免疫抑制 TME	[69]
健脾养正汤	党参、白术、茯苓、山药、薏苡仁、陈皮、木香、当归、白芍、菝葜、石见穿、甘草	通过 PI3Kγ 通路重编程 M2 型巨噬细胞抑制胃癌细胞 EMT	[70]
消痞方	淫羊藿、肉苁蓉、益母草、丹参、郁金、郁金、女贞子、石菖蒲、制首乌、鳖甲	抑制 M2 表型巨噬细胞的增殖和极化，并以剂量依赖性方式降低 CXCL1 的表达	[71]
益气化瘀解毒汤	黄芪、党参、陈皮、半夏、茯苓、木香、砂仁、白术、白芍、当归、三棱、莪术、石见穿、白花蛇舌草、甘草	抑制 ABC 转运蛋白基因 MDR1 和 MRP1 的高表达和 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路的激活，减弱胃癌干细胞化疗药的耐药性	[72]
改良参苓白术汤	人参、茯苓、白术、五爪龙、火炭母、刺楸、了哥王、莪术、薏苡仁、椿皮	抑制 TGF－β/Smad 介导的 EMT 程序来抑制 CSCs 的多能性	[73]
八宝丹	三七、麝香、牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠	有效抑制 Wnt/β－catenin 信号传导调控 CSCs 的干细胞样特性	[74]
癌毒清方	白花蛇舌草、莪术、黄芪、甘草	通过抑制 GRP78/β－catenin/ABCG2 轴的自噬来抑制乳腺 CSC 的耐药性	[75]
鳖甲煎方	鳖甲胶、阿胶、露蜂房、鼠妇、土鳖虫、蜣螂、硝石、柴胡、黄芩、半夏、党参、干姜、厚朴、桂枝、白芍、射干、桃仁、牡丹皮、大黄、凌霄花、葶苈子、石韦、瞿麦	调节 miR－140 和抑制 Wnt/β－catenin 信号通路发挥对 CSCs 的抑制作用	[76]

4　结语

恶性肿瘤是困扰人类健康的重大疾病，化疗作为肿瘤的一线治疗方式，前期效果明显，但不少患者在化疗中发生耐药现象，最终导致化疗失败。阐明化疗耐药产生的原因和机制，是关乎众多癌症患者生命健康的重大科学问题。近年来，关于 TME 的研究越来越深入和丰富，人们已经发现 TME 与肿瘤化疗密切相关。本文虽只综述了肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤干细胞的相关研究，但 TME 的其他成分和特性（如其他免疫细胞、胶质细胞以及细胞间质、微血管和其中的生物大分子；缺

氧、炎症以及免疫抑制组成的三大特性）与化疗耐药的关系也不容忽视。

TME 理论与中医整体思维不谋而合，中医药应发挥多靶点、多途径的优势。本研究主要体现了中医扶正和解毒两种治法，其中扶正法的主要药物有黄芪、人参、党参等药物，而解毒药物也体现了国医大师周岱翰所提出的抗癌解毒十法，如清肺解毒法（桑白皮、地骨皮、沙参）、消癥解毒法（山慈菇、露蜂房、莪术）、除痰解毒法（鳖甲、土鳖虫、僵蚕、半夏）等。扶正法更多地体现在调控 M1 型巨噬细胞和 CAFs 上，而解毒法更多地体现在调控 M2 型巨噬细胞和 CSCs 上。不仅如此，现今中医药联合化疗的研究多集中为单药或者单方对一种细胞作用的研究，这样的课题虽然便于深入研究作用机制，但并未阐释中医药多靶点、整体调控的优势。今后可观察单药或者单方对多种细胞的影响及其相互作用，再研究其对癌细胞化疗耐药的反应，这样更有利于说明中医药整体调控的优势。然而，单从细胞层面上研究不利于更好地明确化疗耐药的精确分子机制，今后还需要进一步研究中医药干预在肿瘤进程中的内在机制和靶点。

随着对 TME 参与化疗耐药的深入研究，更多中医药联合化疗的方案已被证明有效而走向临床。中西医结合治疗肿瘤疾病具有巨大的前景和优势，中医药联合化疗将成为改善肿瘤病情的新路径。

参考文献：

[1] 中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤诊治指南（2023 年版）[J]. 中国癌症杂志，2023，33（4）：403 - 422.

[2] GIRALDO N A，SANCHEZ - SALAS R，PESKE J D，et al. The clinical role of the TME in solid cancer[J]. Br J Cancer，2019，120（1）：45 - 53.

[3] QU Y，DOU B，TAN H，et al. Tumor microenvironment - driven non - cell - autonomous resistance to antineoplastic treatment[J]. Mol Cancer，2019，18（1）：69.

[4] 温丹婷，周慧萍. 基于癌毒理论对肿瘤微环境的中医认识[J]. 实用医学杂志，2023，39（19）：2556 - 2560.

[5] KHALAF K，HANA D，CHOU JT，et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance[J]. Front Immunol，2021，12：656364.

[6] LIANG D，LIU L，ZHAO Y J，et al. Targeting extracellular matrix through phytochemicals：a promising approach of multi - step actions on the treatment and prevention of cancer[J]. Front Pharmacol，2023，14：1186712.

[7] NURMIK M，ULLMANN P，RODRIGUEZ F，et al. In search of definitions：Cancer - associated fibroblasts and their markers[J]. Int J Cancer，2020，146（4）：895 - 905.

[8] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. Nat Rev Cancer，2016，16（9）：582 - 598.

[9] AFFO S，NAIR A，BRUNDU F，et al. Promotion of cholangiocarcinoma growth by diverse cancer - associated fibroblast subpopulations[J]. Cancer Cell，2021，39（6）：883.

[10] KESH K，GUPTA V K，DURDEN B，et al. Therapy resistance，cancer stem cells and ECM in cancer：the matrix reloaded[J]. Cancers，2020，12（10）：3067.

[11] ZDEMIR B C，PENTCHEVA - HOANG T，CARSTENS J L，et al. Depletion of carcinoma - associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. Cancer Cell，2014，25（6）：719 - 734.

[12] ZHENG X F，CARSTENS J L，KIM J，et al. Epithelial - to - mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer[J]. Nature，2015，527（7579）：525 - 530.

[13] LEUNG C S，YEUNG T L，YIP K P，et al. Cancer - associated fibroblasts regulate endothelial adhesion protein LPP to promote ovarian cancer chemoresistance[J]. J Clin Invest，2018，128（2）：589 - 606.

[14] SHINTANI Y，FUJIWARA A，KIMURA T，et al. IL - 6 secreted from cancer - associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial - mesenchymal transition signaling[J]. J Thorac Oncol，2016，11（9）：1482 - 1492.

[15] SU S C，CHEN J N，YAO H R，et al. CD10$^+$GPR77（+）cancer - associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J]. Cell，2018，172（4）：841 - 856.

[16] REN J，DING L，ZHANG D，et al. Carcinoma - associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19[J]. Theranostics，2018，8（14）：3932 - 3948.

[17] GUO H，HA C，DONG H，et al. Cancer - associated fibroblast - derived exosomal microRNA - 98 - 5p promotes cisplatin resistance in ovarian cancer by targeting CDKN1A[J]. Cancer Cell Int，2019，19：347.

[18] KOOCHEKPOUR S，MAJUMDAR S，AZABDAFTARI G，et al. Serum glutamate levels correlate with Gleason score

and glutamate blockade decreases proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in prostate cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21): 5888 – 5901.

[19] BROWN J A, YONEKUBO Y, HANSON N, et al. TGF – β – induced quiescence mediates chemoresistance of tumor – propagating cells in squamous cell carcinoma [J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(5): 650 – 664.

[20] ZHANG H Y, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR – 522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo – resistance in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 43.

[21] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995.

[22] STOCKMANN C, DOEDENS A, WEIDEMANN A, et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis [J]. Nature, 2008, 456(7223): 814 – 818.

[23] KANLIKILICER P, BAYRAKTAR R, DENIZLI M, et al. Corrigendum to Exosomal miRNA confers chemo resistance via targeting Cav1/p – gp/M2 – type macrophage axis in ovarian cancer [J]. Bio Med, 2020, 52: 102630.

[24] LI D B, JI H F, NIU X J, et al. Tumor – associated macrophages secrete CC – chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(1): 47 – 58.

[25] YANG C X, HE L Y, HE P Q, et al. Increased drug resistance in breast cancer by tumor – associated macrophages through IL – 10/STAT3/bcl – 2 signaling pathway[J]. Med Oncol, 2015, 32(2): 352.

[26] CUI H Y, RONG J S, CHEN J, et al. Exosomal microRNA – 588 from M2 polarized macrophages contributes to cisplatin resistance of gastric cancer cells [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(36): 6079 – 6092.

[27] TRUMPP A, HAAS S. Cancer stem cells: The adventurous journey from hematopoietic to leukemic stem cells [J]. Cell, 2022, 185(8): 1266 – 1270.

[28] JORDAN C T, GUZMAN M L, NOBLE M. Cancer stem cells[J]. N Engl J Med, 2006, 355(12): 1253 – 1261.

[29] MAGEE J A, PISKOUNOVA E, MORRISON S J. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty [J]. Cancer Cell, 2012, 21(3): 283 – 296.

[30] DIEHN M, CHO R W, LOBO N A, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells[J]. Nature, 2009, 458(7239): 780 – 783.

[31] ALDERTON G K. Tumour evolution: Epigenetic and genetic heterogeneity in metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(3): 141.

[32] CHEN W Y, DONG J H, HAIECH J, et al. Cancer stem cell quiescence and plasticity as major challenges in cancer therapy[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 1740936.

[33] HAO C C, LIU G P, TIAN G L. Autophagy inhibition of cancer stem cells promotes the efficacy of cisplatin against non – small cell lung carcinoma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2019, 13: 1753466619866097.

[34] SU Y, CHOI H S, CHOI J H, et al. 7S, 15R – dihydroxy – 16S, 17S – epoxy – docosapentaenoic acid overcomes chemoresistance of 5 – fluorouracil by suppressing the infiltration of tumor – associated macrophages and inhibiting the activation of cancer stem cells in a colorectal cancer xenograft model[J]. Mar Drugs, 2023, 21(2): 80.

[35] HAN X, LI M H, XU J, et al. MiR – 1275 targets MDK/AKT signaling to inhibit breast cancer chemoresistance by lessening the properties of cancer stem cells[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 89 – 103.

[36] XU S, ZHENG S, MA N, et al. Rhein potentiates doxorubicin in treating triple negative breast cancer by inhibiting cancer – associated fibroblasts [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 223: 116139.

[37] YAO Y, GUO Q, CAO Y, et al. Artemisinin derivatives inactivate cancer – associated fibroblasts through suppressing TGF – β signaling in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 282.

[38] ZHENG F, LUO Y J, LIU Y Q, et al. Nano – baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment[J]. Int J Pharm, 2023, 635: 122778.

[39] XIA J, ZHANG S, ZHANG R, et al. Targeting therapy and tumor microenvironment remodeling of triple – negative breast cancer by ginsenoside Rg3 based liposomes [J]. J Nano Bio Tech, 2022, 20(1): 414.

[40] HAO J, DING X L, YANG X, et al. Prunella vulgaris polysaccharide inhibits growth and migration of breast carcinoma – associated fibroblasts by suppressing expression of basic fibroblast growth factor [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(4): 270 – 276.

[41] HU X X, PENG X Y, ZHANG Y, et al. Shikonin reverses cancer – associated fibroblast – induced gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells by suppressing monocarboxylate transporter 4 – mediated reverse Warburg effect[J]. Phyto Med, 2024, 123: 155214.

[42] PRADHAN R, PAUL S, DAS B, et al. Resveratrol nanoparticle attenuates metastasis and angiogenesis by deregulating inflammatory cytokines through inhibition of CAFs in oral cancer by CXCL - 12/IL - 6 - dependent pathway[J]. J Nutr Biochem, 2023, 113: 109257.

[43] CHEN Y N, BI L, LUO H J, et al. Water extract of ginseng and Astragalus regulates macrophage polarization and synergistically enhances DDP's anticancer effect[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 232: 11 - 20.

[44] LIU H X, AMAKYE W K, REN J Y. Codonopsis pilosula polysaccharide in synergy with dacarbazine inhibits mouse melanoma by repolarizing M2 - like tumor - associated macrophages into M1 - like tumor - associated macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112016.

[45] CAO H W, WANG D, GAO R J, et al. Qi Ling decreases paclitaxel resistance in the human prostate cancer by reversing tumor - associated macrophages function[J]. Aging, 2022, 14(4): 1812 - 1821.

[46] 于博, 车成日, 林星. 南蛇藤素通过调控 M2 型巨噬细胞极化提高 A549 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2092 - 2095.

[47] 胡辉. 基于肿瘤相关巨噬细胞的极化探讨雷公藤内酯醇对耐顺铂上皮性卵巢癌抑制机制的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.

[48] 范泽萍, 陈兰英, 刘鹏, 等. 白头翁皂苷 A3 通过 M2 型巨噬细胞提高人结肠癌 SW480 细胞对 5 - FU 的化疗敏感性[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(18): 1868 - 1875.

[49] 陈进宝, 贾琳琳, 吴文韬, 等. 蟾毒灵通过抑制 M2 型巨噬细胞极化抗结肠癌细胞耐药与上皮间质转化[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(11): 744 - 749.

[50] NI T Y, CHU Z W, TAO L, et al. Celastrus orbiculatus extract suppresses gastric cancer stem cells through the TGF - β/Smad signaling pathway[J]. J Nat Med, 2024, 78(1): 100 - 113.

[51] ZHAO Z, ZENG J, GUO Q, et al. Berberine Suppresses Stemness and Tumorigenicity of Colorectal Cancer Stem - Like Cells by Inhibiting m6A Methylation[J]. Front Oncol, 2021, 11: 775418.

[52] LI Y R, LU Y F, WU M N, et al. Neogambogic acid suppresses characteristics and growth of colorectal cancer stem cells by inhibition of DLK1 and Wnt/β - catenin pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 929: 175112.

[53] CHEN Z, YANG H, ZHANG Q, et al. Chelerythrine inhibits stemness of cancer stem - like cells of osteosarcoma and PI3K/AKT/mTOR signal[J]. J Oncol, 2022: 6435431.

[54] LI X, WANG M, DU N, et al. Matrine inhibitory effect on self - renewal and re - sensitization of 5 - FU resistant NSCLC stem cells were through let - 7b dependent downregulation of CCND1[J]. Cell Cycle, 2020, 19(23): 3249 - 3259.

[55] HUANG P, LI H C, REN L P, et al. Astragaloside IV enhances the sensitivity of breast cancer stem cells to paclitaxel by inhibiting stemness[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(12): 3703 - 3717.

[56] KIM SL, CHOI HS, KIM JH, et al. Dihydrotanshinone - Induced NOX5 Activation Inhibits Breast Cancer Stem Cell through the ROS/Stat3 Signaling Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019: 9296439.

[57] CHOU Y J, LIN C C, HSU Y C, et al. Andrographolide suppresses the malignancy of triple - negative breast cancer by reducing THOC1 - promoted cancer stem cell characteristics[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 206: 115327.

[58] ZHOU J J, ZHANG L Y, YAN J F, et al. Curcumin induces ferroptosis in A549 $CD133^+$ cells through the GSH - GPX4 and FSP1 - CoQ10 - NAPH pathways[J]. Discov Med, 2023, 35(176): 251 - 263.

[59] FAN X, ZHU M, QIU F, et al. Curcumin may be a potential adjuvant treatment drug for colon cancer by targeting CD44[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106991.

[60] ACIKGOZ E, TATAR C, OKTEM G. Triptolide inhibits $CD133^+/CD44^+$ colon cancer stem cell growth and migration through triggering apoptosis and represses epithelial - mesenchymal transition via downregulating expressions of snail, slug, and twist[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(5/6): 3313 - 3324.

[61] WANG W Y, SUN Y J, LI X M, et al. Dihydroartemisinin prevents distant metastasis of laryngeal carcinoma by inactivating STAT3 in cancer stem cells[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e922348.

[62] ATTIA Y M, EL - KERSH D M, AMMAR R A, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase - 1 and p - glycoprotein - mediated multidrug resistance by curcumin and vitamin D3 increases sensitivity to paclitaxel in breast cancer[J]. Chem Biol Interact, 2020, 315: 108865.

[63] LI R X, ZHOU J, WU X N, et al. Jianpi Jiedu Recipe inhibits colorectal cancer liver metastasis via regulating ITGBL1 - rich extracellular vesicles mediated activation of cancer - associated fibroblasts[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154082.

[64] CHEN W C, YANG X M, SUN J L, et al. Biejiajian pill in-

hibits progression of hepatocellular carcinoma by downregulating PDGFRβ signaling in cancer – associated fibroblasts [J]. J Ethnopharmacol,2023,301:115825.

[65]司海龙,张洁,马一鸣,等. 培元抗癌汤通过调节癌相关成纤维细胞抑制 H22 肝癌细胞增殖及诱导凋亡的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(10):907 – 911.

[66]ZHOU B X,YU Y Y,YU L X,et al. Sipi soup inhibits cancer – associated fibroblast activation and the inflammatory process by downregulating long non – coding RNA HIPK1 – AS[J]. Mol Med Rep,2018,18(2):1361 – 1368.

[67]KONG Q,ZHU H,GONG W,et al. Modified Bushen Yiqi formula enhances antitumor immunity by reducing the chemotactic recruitment of M2 – TAMs and PMN – MDSCs in Lewis lung cancer – bearing mice[J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt 1):117183.

[68]ZHAN X,XU X,ZHANG P,et al. Crude polysaccharide from Danggui Buxue decoction enhanced the anti – tumor effect of gemcitabine by remodeling tumor – associated macrophages[J]. Int J Biol Macromol,2023,242(Pt 4):125063.

[69]LI J,WANG S,WANG N,et al. Aiduqing formula inhibits breast cancer metastasis by suppressing TAM/CXCL1 – induced Treg differentiation and infiltration [J]. Cell Commun Signal,2021,19(1):89.

[70]YUAN M Y,ZOU X,LIU S L,et al. Modified Jian – pi – Yang – Zheng decoction inhibits gastric cancer progression via the macrophage immune checkpoint PI3Kγ[J]. Biomed Pharmacother,2020,129:110440.

[71]ZHENG Y,WANG N,WANG S,et al. XIAOPI formula inhibits the pre – metastatic niche formation in breast cancer via suppressing TAMs/CXCL1 signaling[J]. Cell Commun Signal,2020,18(1):48.

[72]HUANG W,WEN F,GU P,et al. The inhibitory effect and mechanism of Yi – qi – hua – yu – jie – du decoction on the drug resistance of gastric cancer stem cells based on ABC transporters[J]. Chin Med,2022,17(1):93.

[73]DAI Y,WANG H,SUN R B,et al. Modified Shenlingbaizhu Decoction represses the pluripotency of colorectal cancer stem cells by inhibiting TGF – β mediated EMT program [J]. Phytomedicine,2022,103:154234.

[74]XIE X X,CHEN J X,WO D,et al. Babao Dan is a robust anti – tumor agent via inhibiting Wnt/β – catenin activation and cancer cell stemness[J]. J Ethnopharmacol,2021,280:114449.

[75]LIAO M,WANG C,YANG B,et al. Autophagy blockade by Ai Du Qing formula promotes chemosensitivity of breast cancer stem cells via GRP78/β – Catenin/ABCG2 axis [J]. Front Pharmacol,2021,12:659297.

[76]HUANG J J,HUANG H N,ZHANG W F,et al. Bie Jia Jian pill combined with bone mesenchymal stem cells regulates microRNA – 140 to suppress hepatocellular carcinoma stem cells[J]. Int J Stem Cells,2021,14(3):275 – 285.

收稿日期:2024 – 08 – 21

作者简介:邹晓雨(1997 –),男,四川遂宁人,硕士研究生,研究方向:方剂药效物质基础与作用机制研究。

通信作者:李娟,教授,硕士研究生导师,研究方向:方剂药效物质基础与作用机制研究。E – mail:gansulijuan@ sina. com

编辑:孙铮