中医药调节肿瘤免疫微环境治疗肝细胞癌研究进展*

邵明聪，张懿丹，李梓嫣，王丽娜

中国人民解放军海军军医大学中医系，上海 200433

摘要：中医药可作用于肿瘤免疫微环境中浸润的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤（natural killer，NK）细胞、肿瘤相关巨噬细胞（tumor - associated macrophage，TAM）、骨髓来源抑制细胞（myeloid - derived suppressor cell，MDSC）等免疫细胞，调节免疫系统功能，改善肿瘤免疫抑制状态，重塑肿瘤免疫微环境，从而缓解肝细胞癌患者临床症状，延长患者生存期。同时，中医药可抑制程序性死亡受体/配体 - 1、细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4（cytotoxic T lymphocyte antigen 4，CTLA4）、T 细胞免疫球蛋白 - 3（T cell immunoglobulin - 3，Tim3）等免疫检查点分子的过表达，直接或间接影响肿瘤免疫微环境，增强免疫治疗效果。但目前中医药治疗肝细胞癌仍存在一些局限，如中药的生物碱、多糖、糖苷等成分除抗肝细胞癌作用外，亦具有很强的生物毒性，某些药物毒性作用甚至可能强于抗肝癌作用，故需进一步明确中药有效作用成分及靶点，全面阐述中医药对肿瘤免疫微环境的整体调节机制，为中医药治疗肝癌提供新思路。

关键词：肝细胞癌；肿瘤免疫微环境；中医药；免疫治疗

DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2025.03.076

中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999（2025）03 - 0474 - 07

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Treating Hepatocellular Carcinoma by Regulating Tumor Immune Microenvironment

SHAO Mingcong，ZHANG Yidan，LI Ziyan，WANG Lina

Department of Traditional Chinese Medicine，Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army，Shanghai China 200433

Abstract：Traditional Chinese medicine can act on immune cells infiltrated in the tumor immune microenvironment，such as T cells，B cells，natural killer（NK）cells，tumor - associated macrophage（TAM），myeloid - derived suppressor cell（MDSC），etc.，and regulate the function of the immune system，thereby alleviating the clinical symptoms of hepatocellular carcinoma patients and prolonging the survival of patients. At the same time，TCM can inhibit the overexpression of immune checkpoint molecules such as programmed death receptor/ligand - 1，cytotoxic T lymphocyte antigen 4（CTLA4），and T cell immunoglobulin - 3（Tim3），which can directly or indirectly affect the tumor，directly or indirectly affecting the tumor microenvironment and enhances the effect of immunotherapy. However，there are still some limitations in treatment of hepatocellular carcinoma with traditional Chinese medicine，such as alkaloids，polysaccharides，glycosides，and other components of traditional Chinese medicine have strong biotoxicity in addition to anti - hepatocellular carcinoma，and the toxicity of some drugs may even be stronger than the effect of anti - hepatocellular carcinoma. Therefore，it is necessary to further clarify the effective components and targets of traditional Chinese medicine，and to comprehensively elaborate the mechanism of traditional Chinese medicine in regulating the immune environment of tumors in a comprehensive way，so that new ideas can be provided for the treatment of hepatocellular carcinoma with traditional Chinese medicine，to provide new ideas for the treatment of liver cancer with Chinese medicine.

Key words：hepatocellular carcinoma；tumor immune microenvironment；traditional Chinese medicine；immunotherapy

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（81774244）

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)作为最常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内的发病率及病死率排名居高不下[1]。该病具有高度异质性,尽管其临床治疗手段多样[2],且相关研究已取得一定进展,但仍有部分晚期患者无法得到有效治疗[3],因此进一步提高疗效、扩大适用人群、寻找新的靶点是今后研究面临的挑战。

中医药治疗肝癌历史悠久[4]。肝细胞癌可归属于中医"肝积""积聚""癥瘕"等范畴[5-7],多认为其病因病机为肝脾受损,肝失疏泄,气机阻滞,瘀血内结而致阴阳失和、邪盛正衰,多虚实夹杂[8-9]。中医药以调节阴阳平衡、扶正祛邪为治疗原则,可恢复肝主疏泄功能,以达到抗肿瘤目的。越来越多的研究发现,治疗肿瘤最终要依赖于免疫系统对癌细胞的识别和杀灭[10],故研究者们把目光从肿瘤本身转移到了肿瘤免疫上。据报道,中医药能够通过重塑肿瘤免疫微环境缓解肝癌患者的临床症状,预防肝癌的复发转移,延长患者生存期[11-12]。本文聚焦肿瘤免疫微环境,讨论中医药对其不同组分的效应及内在机制。

1　中医药对肿瘤免疫微环境的认识

肿瘤发生发展过程中所处的局部生物环境即肿瘤微环境。肿瘤微环境能招募多种免疫细胞,与细胞外基质等元素共同构成了肿瘤免疫微环境,是肿瘤赖以生存的"土壤"[13]。

1.1　从阴阳角度认识肿瘤免疫微环境　阴阳学说是中医认识万物和指导疾病的基本理论,如《素问·阴阳应象大论》有"阴阳者,天地之道也,万物之纲纪……治病必求于本""谨察阴阳所在而调之,以平为期""阴平阳秘,精神乃治"之说,强调中医追求"阴阳平衡"。以阴阳观思辨,肿瘤本身可被视为一种"阴阳合体"的邪气[14],正如《黄帝内经》言:"阴成形,阳化气。"阴阳互根互用,一定条件下会相互转化。"过阴则阳,过阳则阴",阴阳状态恶性交替,会使内环境紊乱,导致肿瘤发生,甚至恶化,即"阴阳失衡"[15]。

肿瘤免疫微环境中存在不同的免疫因素,始终处在抗肿瘤和抑肿瘤的动态中,是阴阳两种状态的不断交替演化,但这种动态也是一种"阴阳失衡",这种失衡导致血管生成、上皮间质转化及代谢方式转变等[16]。中医学对免疫的最早论述《免疫类方》也强调机体阴阳平衡,在平衡状态下,机体免疫功能正常,可有效预防疾病,阴阳失衡则机体免疫力降低,增加疾病发生的概率[17]。

1.2　从正邪理论认识肿瘤免疫微环境　正邪理论是中医认识和诊疗疾病的基础理论之一,肿瘤免疫微环境的形成与中医"正邪相争,邪盛正衰"理论具有内在统一性,是正邪理论的微观体现[18]。肿瘤免疫微环境中不同的免疫因素或可增强机体抗肿瘤免疫功能,即"正气";或可破坏正常免疫,参与肿瘤细胞的免疫逃逸,即"邪气"[19]。生理状态下,肿瘤免疫微环境不存在,机体能够正常识别肿瘤抗原,发挥免疫监视、免疫清除的作用,即"正气胜邪";当肿瘤免疫微环境初显,机体免疫力逐渐下降,抵抗肿瘤细胞的能力下降,与肿瘤细胞形成分庭抗礼之势,即"正邪相持"阶段;最后,肿瘤免疫微环境形成,机体正气虚衰,部分免疫细胞转化为"邪气",帮助肿瘤细胞免疫逃逸,使肿瘤生长不受限制,即"邪盛正虚"。

1.3　从肝主疏泄角度认识肿瘤免疫微环境　中医强调"肝主疏泄",即肝具有调畅气机、使全身气血通达和畅的生理特点。气机畅达,则免疫系统有序运行,体内淋巴细胞正常输布发挥功能;若肝失疏泄,气机紊乱,则免疫系统无序可循,免疫抑制细胞趁虚而入,破坏免疫平衡[20]。肝癌发生时,阴阳失衡、邪盛正衰,机体处于"肝失疏泄"状态,肿瘤局部微环境中免疫细胞功能失常,免疫杀伤功能减弱,形成了特定的免疫抑制微环境[21]。

综上,阴阳学说、正邪理论解释了肿瘤免疫微环境乃"阴阳失衡,邪正交争"之地,而"肝失疏泄"又强调了肿瘤免疫的关键,故中医药重塑肿瘤免疫微环境的原则即"扶正祛邪"以恢复"阴阳平衡",畅达气血以至"肝气条达"。《黄帝内经》言:"正气存内,邪不可干。"而"正气亏虚"即现代医学所说免疫抑制,是肿瘤发生的根本原因。

2　中医药对肿瘤免疫微环境中免疫细胞的作用

肿瘤免疫微环境中的免疫细胞作为重要的间质成分,发挥着免疫调节作用,参与肿瘤细胞的免疫逃逸。虽不同肿瘤免疫微环境中浸润的免疫细胞不同,但大部分都包含 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(natural killer,NK)细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage,TAM)、骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell,MDSC)和树突状细胞(dendritic cell,DC)等。

中医药对肿瘤免疫微环境具有双向调节作用:

其一，“扶正”，即增强人体的正气，增强正向免疫细胞活性及浸润状态，提高其杀伤能力，增强机体免疫能力；其二，“祛邪”，即祛除致病因素，抑制负向免疫细胞的极化，降低免疫抑制，如扶正消瘤颗粒既能够下调肿瘤组织中转化生长因子 - β（transforming growth factor - β，TGF - β）的产生，亦可上调脾脏组织的 Toll 样受体 4（Toll - like receptor 4，TLR4）/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）/核因子 - κB（nuclear factor - κB，NF - κB）通路，促进免疫系统激活，双向调控，发挥抗肝癌作用[22]。“扶正祛邪”可恢复免疫系统的平衡，改善免疫抑制微环境，为临床防治肝细胞癌提供新的研究思路。

肝细胞癌免疫微环境受遗传、病毒、炎症及环境等多重因素的调控，呈高度异质性，其免疫细胞组成及功能的改变严重影响肝癌免疫周期及患者对治疗的应答[23]，因此理清肝细胞癌中免疫微环境的组成、功能及使用针对性药物是治疗该病的有效策略[24]。

2.1　T 细胞　T 细胞作为机体适应性免疫的重要效应细胞，能够促进其他免疫细胞的增殖和活化，并释放细胞因子直接杀伤肿瘤细胞[25]。按照 T 细胞功能活性的不同，可分为 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细胞两个亚群。中医认为阴阳中复有阴阳，在 T 细胞大框架下，又可把 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细分阴阳。一些中药活性成分可通过调节 T 细胞亚群分化和细胞因子的分泌从而发挥抗肿瘤作用[26]，如松友饮（黄芪、丹参、枸杞子、鳖甲、山楂等组成）联合中等强度游泳可提高肝癌 Hep1 - 6 荷瘤小鼠外周血中 $CD8^+$ T、$CD4^+$ T 细胞的比例，降低血清 TGF - β1 水平，降低外周血、脾脏以及肿瘤组织中 Treg 细胞的比例，从而抑制肝细胞癌的生长及肺转移，延长小鼠的生存时间[27]。

$CD8^+$ T 细胞中的细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T cell，CTL）是能直接杀死肿瘤细胞的亚群，有推动、增强、向上的特性，可归属于中医“阳气”“正气”范畴。故“扶正法”——靶向提高 CTL 的抗肿瘤功能可作为中医药基础研究和临床试验的主要思路。《金匮要略》方剂鳖甲煎丸广泛用于肝病的治疗，经改良制成剂鳖甲煎中药丸，能够通过影响缺氧微环境，增加 CTL 比例，调节免疫抑制微环境，显著降低肝细胞癌肿瘤的生长速度[28]。

$CD4^+$ T 细胞亦可分化为调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）。不同于其他 T 细胞，Tregs 是一类免疫抑制性 T 细胞，在维持体内免疫耐受中具有重要作用，可抑制 T 细胞的活化和增殖，有抑制、减弱、向下的特性，属中医“阴气”“邪气”。故针对性的靶向抗肿瘤治疗往往为“祛邪法”，即减少其数量，抑制其功能。值得一提的是，Foxp3 是 Tregs 的特异性标记物，与其自身发育、外周表达和功能维持密切相关[29]。黄芪多糖是从中药黄芪中提取的天然活性成分，具有调节血糖血脂、抗癌和免疫调节等多种生物活性[30]。一项体外研究表明，在肝细胞癌的免疫微环境中，黄芪多糖可抑制 Tregs 增殖，且呈剂量/时间依赖性，可能与肝细胞癌微环境中 Foxp3 表达的降低有关[31]。

因此，在进行靶向免疫细胞治疗时，鉴定出肝细胞癌微环境中 T 细胞的亚群组成及功能，分清其“正邪”属性，对中医药治疗肝细胞癌疗效的预测和提高具有重要意义。

2.2　B 细胞　除 T 细胞外，B 细胞也是机体适应性免疫的重要效应细胞，主要介导体液免疫。B 细胞可通过产生抗体、分泌细胞因子从而清除癌细胞；同时，可通过呈递抗原促进效应 T 细胞的抗肿瘤功能[32]。虽不如 T 细胞的抗肿瘤手段直接，但其机能亦可归于“阳气”范畴。天然活性药物成分芍药素被证实具有抗肿瘤功效[33]，可调节免疫功能[34]。据报道，芍药素可通过上调促凋亡蛋白 Bax、p53，下调抗凋亡蛋白 Bcl - 2，从而诱导 HepG2 细胞凋亡[35-36]。值得一提的是，Bcl - 2 是 B 细胞淋巴瘤家族的一种抗凋亡因子，可阻止线粒体释放促凋亡因子，从而影响肝细胞癌的进展。所以，鉴定出肝细胞癌微环境中 B 细胞的组成及功能，对预测中医药疗效及发掘新的治疗靶点亦具有重要意义。

2.3　TAM　巨噬细胞是一类具有高度异质性的免疫细胞，参与机体内的固有免疫和适应性免疫[37]。根据其功能的差异，可分为 M1、M2 两种不同表型，M1 型促炎抗肿瘤，M2 型抗炎促肿瘤[38]。

中药可通过其寒热属性补虚泻实，恢复机体阴阳平衡，调控 TAM 的分化途径，从而调节肿瘤免疫微环境，发挥抗肿瘤作用。研究发现，肿瘤细胞分泌的 Wnts 蛋白可通过激活 β - catenin 信号通路诱导 TAM 向 M2 型分化，导致肝细胞癌的发展[39]。而又有研究证实，对肝细胞癌具有抗肿瘤作用的中药蟾酥活性成分 Bufalin[40]，恰恰能够阻断 Wnt/β - catenin 信号通路，抑制 TAM 向 M2 型分化，抑制肝细胞癌细胞的侵袭转移[41-42]。另有研究证实，被称为“救命仙草”的中药铁皮石斛口服后可以到达肿瘤

免疫微环境，并与 TAMs 结合，通过靶向 TLR2 促进 TAM 向 M1 极化，发挥抗肝细胞癌作用[43]。综上，对 TAM 不同极化路径的探索大大拓展了中医药抗肝细胞癌的思路。

2.4　DC　DC 是一种专业的抗原提呈细胞，能够分泌白细胞介素 - 12（interleukin - 12，IL - 12），促进 T 细胞活化，发挥肿瘤免疫作用[44]。在肝细胞癌中，肿瘤免疫微环境是 Th2 抑制状态，TSLP - OX40L 通路是改善 Th2 免疫抑制的靶点。黄芪是玉屏风颗粒的主要成分，临床常用于上呼吸道感染及感冒的防治，也可用于治疗肝细胞癌。研究表明，玉屏风颗粒可刺激肝细胞癌小鼠模型中肿瘤和邻近组织中 DC 的成熟，促进 Dc 中 IL - 12 的分泌，增加 Th1 水平，降低 Th2 细胞水平，改善肝细胞癌微环境中 Th2 的免疫抑制状态[45]。

2.5　NK 细胞　NK 细胞是抗肿瘤的第一道防线，可以直接识别和杀伤肿瘤细胞[46]，且影响其他免疫细胞发挥作用[47]，故许多中药常通过作用于 NK 细胞抗肿瘤。茵陈为临床治疗肝病的常用中药，不仅具有抗 HBV 活性成分[48]，也能够通过提高 NK 细胞活性抗肝细胞癌[49]。研究发现，中药高良姜水溶性多糖具有抗肿瘤、抗炎和抗菌活性[50]，体内抗肿瘤实验表明水溶性多糖能有效保护荷瘤小鼠胸腺和脾脏免受实体瘤的侵害，增强 NK 细胞的细胞毒性作用，抑制肝细胞癌产生[51]。白花蛇舌草是临床治疗肿瘤的常用中药，具有清热解毒、软坚散结之功，可抑制肝癌肿瘤细胞[52-54]。壮药复方铁草胶囊中含白花蛇舌草，作用于 H22 肝癌荷瘤小鼠能显著提高免疫低下荷瘤小鼠的 NK 细胞活性[55]。

2.6　MDSCs　MDSCs 是一群未成熟的、具有较强免疫抑制功能的髓系细胞，在肝癌微环境重塑中具有重要作用[56]。肝癌微环境内累积的 MDSCs 可促进肿瘤细胞存活、血管生成和肿瘤细胞侵袭/转移，从而促进肿瘤的发展，且可通过营养剥夺、细胞因子分泌、细胞间直接接触等发挥免疫抑制作用[57]。MDSCs 可与 Tregs 协同作用，强化免疫抑制微环境的形成。从中草药香加皮中分离出来的天然化合物杠柳素被证实在多种肿瘤中具有抗增殖作用。有研究表明杠柳素可抑制肝细胞癌肿瘤的增长，主要是通过抑制趋化因子 CXCL1、CXCL3 的释放，从而减少 MDSCs 在体内的积累[58]。具体来说，杠柳素通过与丝氨酸/苏氨酸激酶（AKT）直接作用抑制 AKT 的激活，从而抑制 AKT/NF - κB 通路。研究发现，健脾化瘀汤能够增加 H22 肝癌小鼠脾脏内的 MDSCs 比例，并在体外促进 MDSCs 向巨噬细胞和 DC 分化，减弱 MDSCs 中活性氧（reactive oxygen species，ROS）的表达，并降低其对 $CD4^+$ T 细胞增殖的抑制，从而改善肝癌免疫抑制状态[59]。

3　中医药对免疫检查点的影响

免疫检查点是一类由免疫细胞表达的免疫抑制性蛋白小分子，能调节免疫激活程度，对防止自身免疫具有重要作用，但免疫检查点的过表达也会使癌细胞逃避免疫监视。在肝细胞癌的相关研究中，一种以免疫检查点抑制剂为主的治疗手段已被发掘[60]，而中医药可以通过调节其正邪走向，抑制免疫检查点分子的过表达，直接或间接影响肿瘤免疫微环境，从而增强免疫治疗效果[61]。

3.1　程序性死亡受体/配体 1（PD - 1/PD - L1）　PD - 1/PD - L1 是近年来发现的一种重要的共抑制分子，通过调节 T 细胞功能，在抑制免疫反应方面发挥着至关重要的作用[62-63]。此外，PD - 1 在 B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞和 DC 的表面表达，并参与这些细胞的负调控过程。从中药黄芪中提取出来的天然有机化合物黄芪甲苷Ⅳ，已被证实对肝细胞癌细胞的增殖具有剂量依赖性抑制，同时抑制干扰素 - γ（interferon - γ，IFN - γ）诱导的 PD - L1 表达[64]。具体来说，黄芪甲苷Ⅳ减轻了 PD - L1 介导的免疫抑制。

3.2　细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte antigen 4，CTLA4）　除 PD - 1/PD - L1 外，CTLA4 是另一种重要的免疫检查点分子，其在活化的 T 细胞上表达，并且参与下调 T 细胞的功能[65]，但靶向 CTLA4 治疗肝细胞癌的相关报道不多，且抗 CTLA4 的临床治疗具有较高毒性，难以发挥其作用潜力[66]。上述可知，茵陈可通过作用于 NK 细胞抗肝细胞癌[49]。茵陈亦可靶向免疫检查点 CTLA4 抑制癌基因 BIRC5 蛋白的表达，从而激活免疫细胞。通过中医药减小抗 CTLA4 的治疗毒性，以及通过 CTLA4 抑制肝细胞癌发展或可作为新的研究方向。

3.3　其他免疫检查点　T 细胞免疫球蛋白 - 3（T cell immunoglobulin - 3，Tim - 3）、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白（T cell immune receptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）等其他免疫检查点也在自然免疫细胞中表达，并影响免疫微环境稳态。Tim - 3 在巨噬细胞、NK 细胞中均有表达，与 PD - 1 共同作用，从而抑制肿瘤消退[67]。TIGIT 分子最初

发现于 T 细胞表面，也在 NK 细胞和 DC 表面表达，同时在体内外调节 T 细胞和 NK 细胞介导的肿瘤识别，是一个有前途的肿瘤免疫研究靶点[68]。目前关于中医药影响免疫检查点的研究很少，但已明确免疫检查点分子能够在多种免疫细胞上表达，且中医药可刺激许多免疫细胞的功能，可见中医药调节免疫检查点抗肿瘤是可行的，中医药具有成为免疫检查点抑制剂的潜力，为未来中医药抗肿瘤免疫提供了新思路。

4　总结与展望

近年来，肝细胞癌对人类的生命健康造成严重威胁，针对肿瘤免疫微环境的肿瘤免疫治疗为肝细胞癌的治疗带来了新的曙光[69]，而协同中医药治疗也为肝细胞癌的治疗提供了新思路。综合上述研究，中医药可显著影响肝细胞癌，表现为影响肿瘤免疫微环境中不同组分的消长变化、调节免疫系统的功能、改善肿瘤免疫抑制状态等，从而延长肝细胞癌患者的中位生存时间，提高总生存期[70]，使机体趋向阴阳平衡状态，具有作用对象多变、作用途径复杂、作用效果各异、作用趋势向好的特点。

中医药抗肝细胞癌的研究也存在一些局限，如中药含有丰富的生物化学成分，包括生物碱、多糖、糖苷等，而这些物质除抗肝细胞癌作用外，亦具有很强的生物毒性，其生物毒性甚至可能会强于抗肝细胞癌的作用。如何进一步分辨原有治疗策略的调节机制，把握不同作用趋向之间的度，寻找合适的作用成分及靶点仍是今后面临的重要挑战。此外，现有研究多针对某一类特定的免疫细胞进行，如何尽可能全面地阐述中医药对肿瘤免疫微环境的整体调节机制，以中医理论指导现代医学，亦是挑战。中医药抗肝细胞癌机制的研究处于初期阶段，与肿瘤免疫微环境的结合研究更是起步状态，亟须深入研究以期为肝细胞癌的治疗提供一种新的思路。

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] FOERSTER F, GAIRING S J, MULLER L, et al. NAFLD - driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options[J]. J Hepatol, 2022, 76(2): 446 - 457.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532 - 559.

[4] 中华中医药学会肝胆病分会, 李秀惠. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919 - 927.

[5] 严用和. 重辑严氏济生方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.

[6] 巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.

[7] 难经[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1996.

[8] 黄超颖, 孙伟芬. 孙伟芬教授治疗中晚期原发性肝癌临床经验[J]. 按摩与康复医学, 2022(10): 40 - 42.

[9] 曹玉婵, 黄金昶. 养阴益气活血抗癌法治疗原发性肝癌临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2779 - 2782.

[10] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(11): 651 - 668.

[11] WANG Y S, ZHANG Q F, CHEN Y C, et al. Antitumor effects of immunity - enhancing traditional Chinese medicine[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109570.

[12] LING C Q, FAN J, LIN H S, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and western medicine[J]. J Integr Med, 2018, 16(4): 236 - 248.

[13] LANGLEY R R, FIDLER I J. The seed and soil hypothesis revisited: the role of tumor - stroma interactions in metastasis to different organs[J]. Int J Cancer, 2011, 128(11): 2527 - 2535.

[14] 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 420 - 424, 429.

[15] 马扬, 叶海勇, 李慧琴, 等. 基于阴阳理论探讨中医药改善肿瘤微环境的途径[J]. 新中医, 2022, 54(1): 146 - 150.

[16] 刘瑞, 郑红刚, 花宝金. 中医对肿瘤微环境的理论认识[C]. 中国中西医结合学会青年工作委员会第八次全国中西医结合中青年学术论坛论文集. 北京: 2016, 6.

[17] 蔡圣洁, 梁粲, 陈嘉楠, 等. 中医药在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(7): 165 - 167.

[18] 王郅宜, 高磊, 胡少朴, 等. 从正邪理论探讨肿瘤免疫微环境及中医辨治思路[J]. 现代中医临床, 2023, 30(6): 71 - 75.

[19] 杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化痰解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 172 - 178.

[20] 赵昌林. 肝主疏泄为调控免疫功能的核心[J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 568 - 571.

[21] 蔡雪, 于莉华, 刘晓利, 等. 基于免疫微环境探讨养阴扶正解毒法治疗原发性肝癌[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(4): 351 - 354.

[22]甘剑峰,张毅靖,谢翔雨,等. 扶正消瘤颗粒对 H22 荷瘤小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. 中药材,2021,44(10):2425 - 2429.

[23]陈运凡,洪娟,沈俊杰,等. 癌症免疫治疗临床新进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2017,44(8):709 - 716.

[24]ZHANG L Y,ZHANG J G,YANG X,et al. Targeting tumor immunosuppressive microenvironment for the prevention of hepatic cancer: applications of traditional Chinese medicines in targeted delivery[J]. Curr Top Med Chem,2020,20(30):2789 - 2800.

[25]LOCATELLI F,BAUQUET A,PALUMBO G,et al. Negative depletion of α/β + T cells and of CD19 + B lymphocytes:a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA - mismatched hematopoietic stem cell transplantation[J]. Immunol Lett,2013,155(1/2):21 - 23.

[26]WANG N,YANG J,LU J,et al. A polysaccharide from Salvia miltiorrhiza Bunge improves immune function in gastric cancer rats[J]. Carbohydr Polym,2014,111:47 - 55.

[27]ZHANG Q B,MENG X T,JIA Q G,et al. Herbal compound Songyou Yin and moderate swimming suppress growth and metastasis of liver cancer by enhancing immune function[J]. Integr Cancer Ther,2016,15(3):368 - 375.

[28]TIAN X C,LIU F,WANG Z J,et al. Modified Biejia Jianwan decoction restrains PD - L1 - mediated immune evasion through the HIF - 1α/STAT3/NF - κB signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2024,322:117577.

[29]WU R,RU Q,CHEN L,et al. Stereospecificity of ginsenoside Rg3 in the promotion of cellular immunity in hepatoma H22 - bearing mice[J]. J Food Sci,2014,79(7):H1430 - H1435.

[30]ZHENG Y J,REN W Y,ZHANG L N,et al. A review of the pharmacological action of Astragalus polysaccharide[J]. Front Pharmacol,2020,11:349.

[31]LI Q,BAO J M,LI X L,et al. Inhibiting effect of Astragalus polysaccharides on the functions of $CD4^+$ CD25 highTreg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(5):786 - 793.

[32]FRIDMAN W H,MEYLAN M,PETITPREZ F,et al. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome[J]. Nat Rev Clin Oncol,2022,19(7):441 - 457.

[33]ZHOU Y,LIU X,GAO Y H,et al. Paeoniflorin affects hepatocellular carcinoma progression by inhibiting Wnt/β - catenin pathway through downregulation of 5 - HT1D[J]. Curr Pharm Biotechnol,2021,22(9):1246 - 1253.

[34]ZHOU Y X,GONG X H,ZHANG H,et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti - inflammatory and immunomodulatory effects[J]. Biomed Pharmacother,2020,130:110505.

[35]WANG X Z,XIA L,ZHANG X Y,et al. The multifaceted mechanisms of Paeoniflorin in the treatment of tumors:State - of - the - Art[J]. Biomed Pharmacother,2022,149:112800.

[36]THOR S P,ANDERSEN M H. The anti - apoptotic members of the Bcl - 2 family are attractive tumor - associated antigens[J]. Oncotarget,2010,1(4):239 - 245.

[37]TIAN Z Q,HOU X J,LIU W T,et al. Macrophages and hepatocellular carcinoma[J]. Cell Biosci,2019,9:79.

[38]戈文珂,吴卫兵. 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞极化的影响因素及其意义[J]. 中国肺癌杂志,2023,26(3):228 - 237.

[39]YANG Y,YE Y C,CHEN Y,et al. Crosstalk between hepatic tumor cells and macrophages via Wnt/β - catenin signaling promotes M2 - like macrophage polarization and reinforces tumor malignant behaviors[J]. Cell Death Dis,2018,9(8):793.

[40]YU Z,FENG H,ZHUO Y H,et al. Bufalin inhibits hepatitis B virus - associated hepatocellular carcinoma development through androgen receptor dephosphorylation and cell cycle - related kinase degradation[J]. Cell Oncol,2020,43(6):1129 - 1145.

[41]GAI J Q,SHENG X,QIN J M,et al. The effect and mechanism of bufalin on regulating hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis via Wnt/β - catenin signaling pathway[J]. Int J Oncol,2016,48(1):338 - 348.

[42]ZHANG X M,LU X N,SHI J,et al. Bufalin suppresses hepatocellular carcinogenesis by targeting M2 macrophage - governed Wnt1/β - catenin signaling[J]. Phytomedicine,2024,126:155395.

[43]WANG H Y,GE J C,ZHANG F Y,et al. Dendrobium officinale polysaccharide promotes M1 polarization of TAMs to inhibit tumor growth by targeting TLR2[J]. Carbohydr Polym,2022,292:119683.

[44]YIN X Y,CHEN S T,EISENBARTH S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. Annu Rev Immunol,2021,39:759 - 790.

[45]YAO F,YUAN Q,SONG X D,et al. Yupingfeng granule improves Th2 - biased immune state in microenvironment of hepatocellular carcinoma through TSLP - DC - OX40L pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2020,2020:1263053.

[46]KNORR D A,BACHANOVA V,VERNERIS M R,et al. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation[J]. Semin Immunol,2014,26(2):161 -

172.
[47] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3): 200 – 218.
[48] GENG C G, HUANG X Y, CHEN X L, et al. Three new anti – HBV active constituents from the traditional Chinese herb of Yin – Chen (Artemisia scoparia)[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 176: 109 – 117.
[49] MO Z M, CAO Z R, YU L, et al. An integrative analysis reveals the potential mechanism between herbal medicine Yinchen and immunoregulation in hepatocellular carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8886914.
[50] WANG S Y, ZHAO H, XU H T, et al. Kaempferia galanga L: progresses in phytochemistry, pharmacology, toxicology and ethnomedicinal uses[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 675350.
[51] YANG X, JI H Y, FENG Y Y, et al. Structural characterization and antitumor activity of polysaccharides from Kaempferia galanga L[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9579262.
[52] 浦飞飞, 陈凤霞, 夏平. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分和作用机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 1985 – 1988, 1996.
[53] 王英杰, 胡恢权, 吴倩, 等. 白花蛇舌草化学成分、药理作用、质量标志物预测的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 2296 – 2300.
[54] YANG L, LIU X Z, LU Z B, et al. Ursolic acid induces doxorubicin – resistant HepG2 cell death via the release of apoptosis – inducing factor[J]. Cancer Lett, 2010, 298(1): 128 – 138.
[55] DENG X L, LUO S, LUO X, et al. Polysaccharides from Chinese herbal Lycium barbarum induced systemic and local immune responses in H22 tumor – bearing mice[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 3431782.
[56] MOVAHEDI K, GUILLIAMS M, VAN DEN BOSSCHE J, et al. Identification of discrete tumor – induced myeloid – derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell – suppressive activity[J]. Blood, 2008, 111(8): 4233 – 4244.
[57] CHIU D K, TSE A P, XU I M, et al. Hypoxia inducible factor HIF – 1 promotes myeloid – derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2017, 8: 517.
[58] LIN J P, HUANG M H, SUN Z T, et al. Periplocin inhibits hepatocellular carcinoma progression and reduces the recruitment of MDSCs through AKT/NF – κB pathway[J]. Life Sci, 2023, 324: 121715.
[59] XIE Y J, ZHANG Y, WEI X H, et al. Jianpi Huayu decoction attenuates the immunosuppressive status of H22 hepatocellular carcinoma – bearing mice: by targeting myeloid – derived suppressor cells[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 16.
[60] BICER F, KURE C, OZLUK A A, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Curr Oncol, 2023, 30(11): 9789 – 9812.
[61] XIE J X, HUANG H M, LI X X, et al. The role of traditional Chinese medicine in cancer immunotherapy: current status and future directions[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(7): 1627 – 1651.
[62] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD – 1/PD – L1 pathway: current researches in cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 727 – 742.
[63] QIN S, CHAN S L, GU S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first – line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES – 310): a randomised, open – label, international phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10408): 1133 – 1146.
[64] MA Y, LI Y, WU T T, et al. Astragaloside IV attenuates programmed death – ligand 1 – mediated immunosuppression during liver cancer development via the miR – 135b – 5p/CNDP1 axis[J]. Cancers, 2023, 15(20): 5048.
[65] HOSSEINI A, GHARIBI T, MAROFI F, et al. CTLA – 4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106221.
[66] LIU Y, ZHENG P. Preserving the CTLA – 4 checkpoint for safer and more effective cancer immunotherapy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(1): 4 – 12.
[67] WOLF Y, ANDERSON A C, KUCHROO V K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 173 – 185.
[68] CHAUVIN J M, ZAROUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000957.
[69] 陈湘麒, 张楠, 赵海涛. 肝细胞癌免疫联合靶向治疗方案中的瓶颈与对策[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(9): 1021 – 1027.
[70] LIU X L, LI M G, WANG X H, et al. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long – term survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Phytomedicine, 2019, 62: 152930.

收稿日期: 2024 – 09 – 21
作者简介: 邵明聪(1998 –), 女, 山东枣庄人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗肝癌。
通信作者: 王丽娜, 女, 医学博士, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医防治消化系统疾病。E – mail: rena1022@163.com

编辑: 吴楠