中医药调控肿瘤相关巨噬细胞干预卵巢癌的研究进展

韩明轩[1]，牟一凡[1]，马宇婷[1]，唐丽萍[2]，韩凤娟[3]*

（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院，黑龙江 哈尔滨 150081；3. 黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要　卵巢癌（OC）发病隐匿，预后差，病死率为妇科恶性肿瘤之首。肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）作为肿瘤微环境最丰富的免疫细胞群，在 OC 的发生、发展及化疗耐药中发挥着重要作用。TAMs 在不同因子诱导下，极化为抗肿瘤的 M1 型或促肿瘤的 M2 型。M2 型 TAMs 通过表达免疫抑制因子、趋化因子和生长因子调控 OC 细胞增殖、凋亡、侵袭、转移，促进 OC 免疫抑制微环境形成及化疗耐药，加速 OC 进展。同时，OC 可促进 TAMs 的募集、M2 型极化及其相关因子的表达，进一步促进 OC 发展。中医药在 OC 治疗方面应用广泛，疗效显著。本文通过探讨 TAMs 与 OC 的相互作用机制及中医药调控 TAMs 干预 OC 的治疗进展，以期为 OC 的中医药治疗提供思路。

关键词　中医药；卵巢癌；肿瘤相关巨噬细胞

中图分类号：R273　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392（2025）03－0118－07

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250064

卵巢癌（ovarian cancer，OC）是女性常见的恶性肿瘤之一。2022 年全球范围内新增 OC 患者 324 398 例，约占癌症新增总病例的 1.6%，新增 OC 死亡患者 206 839 例，约占癌症死亡总人数的 2.1%，OC 在妇科恶性肿瘤中发病率位居第 3，病死率居第 1 位[1]。目前，OC 的标准治疗是肿瘤细胞减灭术联合化疗，化疗可延长无进展生存期和 5 年总生存期，但仍有患者治疗后复发且发生化疗耐药，5 年总生存率仅约 30%[2]。近年来，肿瘤相关巨噬细胞（Tumor－Associated Macrophages，TAMs）在 OC 中的作用受到关注。研究证实，M2 型 TAMs 可调控 OC 细胞生物学过程，促进 OC 进展，同时，OC 微环境有利于 TAMs 的募集和 M2 型极化，进一步加速 OC 发展[3]。中医药通过调控 TAMs 干预 OC 的研究也取得显著进展。本文旨在综述 TAMs 在 OC 中的作用机制及中医药调控 TAMs 干预 OC 的研究进展，以探讨其潜在机制及临床应用前景。

1　TAMs 与 OC 的相互作用

TAMs 是肿瘤微环境（TME）最丰富的免疫细胞群，占比超过 OC 和腹水中所有细胞的 50%[3]，在 OC 的发生、发展及化疗耐药中发挥着重要作用。TAMs 由趋化因子 CC 基序配体（CCL）、趋化因子 C－X－C 基序配体（CXCL）、集落刺激因子 1（CSF－1）、单核细胞趋化蛋白质－1（MCP－1）等细胞因子募集至 TME[4]。原始 M0 巨噬细胞在不同细胞因子诱导下，极化为经典激活型（M1 型）和替代激活型（M2 型）。M1 型 TAMs 具有抗肿瘤活性，由干扰素－γ（IFN－γ）、脂多糖（LPS）、信号转导和转录激活因子 1（STAT1）等极化[5]。M1 型 TAMs 分泌白细胞介素－12（IL－12）、肿瘤坏死因子－α（TNF－α）等促炎因子及一氧化氮（NO）、活性氧（ROS）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）等杀伤分子，诱导 Th1 型免疫反应，抑制肿瘤生长。高表达的膜蛋白 CD80、CD86 等可作为 M1 型 TAMs 标志物。M2 型 TAMs 具有促肿瘤活性，由 IL－4、IL－13、转化生长因子－β（TGF－β）、STAT3、CCL2 等极化[5]。M2 型 TAMs 分泌IL－10、TGF－β 等免疫抑制因子，诱导 Th2 型免疫反应，并释放血管内皮生长因子（VEGF）、表皮生长因子（EGF）、基质金属蛋白酶（MMPs）、CCL1、CCL2 等促进 OC 细胞的增殖、侵袭、转移和耐药，抑制 OC 凋亡，并诱导 OC 血管和淋巴管生成。高表达的膜蛋白 CD163、CD204、CD206 等可作为 M2 型 TAMs 标志物。在 OC 微环境中，TAMs 更倾向于极化为 M2 型，通过分泌多种生长因子、趋化因

收稿日期：2024－10－30　　**修回日期**：2024－12－31

基金项目：国家自然科学基金项目（82074484，82274566）

作者简介：韩明轩（1995－），女，博士研究生，研究方向：中西医结合治疗妇科肿瘤。

＊**通信作者**：韩凤娟（1971－），女，博士，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：中西医结合治疗妇科肿瘤。

子和免疫抑制因子,构建有利于 OC 生长和转移的免疫抑制微环境[6]。

1.1 TAMs 与 OC 细胞增殖、凋亡

TAMs 通过极化为 M2 型,分泌相关因子,调控相关信号通路,影响 OC 细胞的增殖与凋亡。研究发现,在 TAMs – OC 细胞共培养模型中,M0 – TAMs 与 OC 细胞共培养后,M2 型标志物 CD163 呈高表达;与 M1、M0 共培养组比较,M2 共培养组 OC 细胞增殖、侵袭、迁移能力增强,凋亡数量减低,提示在 OC 微环境中,OC 细胞将 TAMs 极化为 M2 型,M2 – TAMs 促进 OC 细胞增殖并抑制其凋亡[7]。OC 细胞凋亡可刺激M0 – TAMs 分化为 M2 型,并表达 CD206、IL – 10、CCL22、MMP – 1 等因子,通过激活细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,促进 OC 细胞的增殖、转移并抑制其凋亡,表明凋亡后的 OC 细胞进一步促进 M2 极化,影响 OC 增殖与凋亡[8]。卵巢癌干细胞(OCSC)是具有自我更新和分化潜能的 OC 细胞亚群,与 OC 耐药、复发密切相关。研究发现,OCSC 可促进 TAMs 的 M2 极化,同时 TAMs 能够分泌相关因子促进 OCSC 的自我更新和增殖,形成有利于 OC 生长的微环境[9]。上述研究表明,处于不同状态的 OC 细胞均可促进 TAMs 的 M2 极化及其相关因子表达,M2 – TAMs 促进 OC 细胞增殖,抑制其凋亡。

1.2 TAMs 与 OC 侵袭、转移

TAMs 在 OC 侵袭与转移中通过多种机制发挥作用。其一,TAMs 通过分泌 CCL2、CCL5 等细胞因子,促进 OC 细胞粘附、定植与转移[10]。其二,TAMs 调控 ERK、磷脂酰肌醇 – 3 – 激酶(PI3K)等信号通路,促进 OC 侵袭、转移[11]。其三,TAMs 表达 MMPs 等酶类,降解细胞外基质,为 OC 细胞的侵袭、转移提供有利条件[12]。其四,TAMs 诱导 OC 上皮 – 间充质转化(EMT),使其失去原有上皮特性(即细胞间的紧密连接和极性)获得间质特性(即迁移性、侵袭性、抗凋亡性)[12]。其五,TAMs 促进 OC 转移前生态位(PMN)的形成,为转移前 OC 细胞提供有利于浸润和定植的转移前微环境[13]。

OC 的转移特点是早期腹膜转移,网膜是 OC 最常见的腹膜转移部位,其内含有大量 TAMs,也是 OC 关键的转移前生态位(PMN)[14]。研究发现,网膜 M2 – TAMs 通过分泌 CCL1 与 OC 细胞上的趋化因子受体 1(CCR1)相互作用,促进 OC 细胞向网膜迁移和定植,另外 RNA 测序显示,网膜 M2 – TAMs 通过特异性富集 CCL6,激活 ERK 和 PI3K 通路,从而促进 OC 侵袭与转移[15]。间皮细胞为覆盖腹膜的单层扁平细胞,是 OC 细胞粘附、侵袭和生长的重要部位。研究发现,与未受干预的间皮细胞相比,OC 细胞会更多地粘附在受 TAMs 刺激的间皮细胞上,TAMs 分泌的 CCL2 和 CCL5 是增强 OC – 间皮细胞粘附的重要因子,提示 TAMs 通过促进 CCL2、CCL5 分泌,增强 OC 细胞的粘附与定植[10]。EMT 是 OC 侵袭、转移及复发的重要机制。研究发现,M2 – TAMs 可诱导 OC 细胞 EMT 相关基因表达[16]。M2 – TAMs 分泌 CCL20 激活 OC 细胞上的 CCR6 受体,诱导 EMT 促进 OC 细胞迁移[17]。Ke 等[11]发现,在 TAMs – OC 共培养体系中,MMP – 2、MMP – 9、MMP – 10 的水平显著上调,OC 细胞的侵袭能力增强,TAMs 通过抑制 Toll 样受体(TLRs)信号转导,阻碍 OC 细胞侵袭,并降低 MMPs 水平,提示 TAMs 通过激活 TLRs 信号通路,促进 MMPs 表达,增强 OC 细胞的侵袭能力。研究证实,TAMs – OC 共培养体系中,OC 细胞侵袭性显著增强,CCL7、CCR3 分别在 M2 – TAMs 和 OC 细胞中呈高表达,抑制 CCL7/CCR3 可促使 TAMs 诱导的 OC 细胞侵袭性减弱,并证实 CCL7 通过激活 ERK 信号通路,促进MMP – 9 表达,增强 OC 细胞侵袭、转移能力[18]。

1.3 TAMs 与 OC 微环境

TAMs 通过分泌 IL – 10、程序性死亡分子配体 – 1(PD – L1)等免疫抑制因子,影响 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞活性及功能,形成 OC 免疫抑制微环境。同时,TAMs 通过分泌 EGF、VEGF 等生长因子,促进 OC 血管和淋巴管生成,形成有利于 OC 生长和转移的微环境。研究表明,OC 中 M2 – TAMs 的 PD – L1 表达显著增加,促进 $CD8^+$ T 细胞脂肪酸氧化,ROS 增加,诱导 T 细胞损伤凋亡[19]。TAMs 通过分泌 TGF – β,诱导蛋白调控 T 细胞增殖与分化,有助于 OC 免疫抑制微环境形成[20]。调节性 T 细胞(Tregs)可抑制抗肿瘤免疫并调节免疫耐受,研究发现,TAMs 通过分泌 IL – 10等因子诱导 Tregs 在 OC 微环境中累积,促进 OC 进展[21]。缺氧是 OC 微环境的重要特征,研究发现,缺氧可诱导 TAMs 发生 M2 极化,并促进 M2 – TAMs 中赖氨酸脱甲基酶 3A 表达,增加 VEGF 分泌,激活 OC 细胞中的 Akt 信号通路,促进 OC 增殖及血管生成,形成有利于 OC 生长转移的微环境[22-23]。

1.4 TAMs 通过 EVs 与 OC 相互作用

细胞外囊泡(EVs)是一类细胞分泌的双层脂膜的微小囊泡,根据粒径和来源不同分为外泌体(Exosomes)、微囊泡(Microvesicles)和凋亡小体(Apoptotic bodies)。EVs 内含蛋白质、微小 RNA(microRNA)、环状 RNA(circRNA)等多种物质,介导细胞间交流,是

OC 细胞与 TMAs 间的重要介质。OC 细胞通过释放 EVs，诱导 TAMs 极化为 M2，并促进其分泌促癌因子，加速 OC 进展。研究发现，OC 细胞的 EVs（OC－EVs）可被 TAMs 摄取，诱导 TAMs 的 M2 极化，并促进 M2－TAMs 中 VEGF 表达[24]。研究证实，microRNA－222－3p（miR－222－3p）在 OC 细胞释放的外泌体中富集，被 TAMs 摄取后通过激活 STAT3 诱导 TAMs 向 M2 极化，促进 OC 进展[25]。另有研究证实[26]，miR－181c－5p 在缺氧诱导的 OC 细胞 EVs（H－EVs）中高度表达，被 TAMs 摄取后通过激活 JAK1/STAT3 通路，促进 TAMs 的 M2 极化，并加强 OC 细胞的增殖与转移。circATP2B4 是存在于 OC－EVs 中的新型 circRNA，研究表明，circATP2B4 可减弱 miR－532－3p 对固醇调节元件结合转录因子 1（SREBF1）的抑制，通过调节 miR－532－3p/SREBF1/PI3K/Akt 通路诱导 M2 极化，促进 OC 进展[27]。此外，Li 等[28]证实 OC 外泌体在 OC 网膜中的定植转移作用，整合素与层粘连蛋白相互作用，促使网膜 TAMs 摄取更多 OC 外泌体，刺激 TAMs 向 M2 极化，并产生更多的 CXCL5 和 CCL2，加速 OC 的网膜转移。

1.5　TAMs 与 OC 化疗耐药

TAMs 通过表达相关因子、释放外泌体、调控 OC 细胞干性及 EMT 等过程，增强 OC 的耐药性。研究发现，与 TAMs 共培养后，OC 细胞顺铂（DDP）耐药性显著增强，OC 细胞集落形成，凋亡水平降低，敲除 TAMs 中的 CXCL16 或 OC 细胞中的 CXCR6 会加强 OC 细胞的药物敏感性，表明 TAMs 通过表达 CXCL16 促进 OC 顺铂耐药[29]。研究发现，与 M2－TAMs 共培养的 OC 细胞表现出显著的卡铂耐药性，M2－TAMs 相关因子 PD－L1、VEGF、IL－10、STAT3、多药耐药蛋白 1（MDR1）表达增加，敲除 PD－L1 可增强 OC 细胞化疗敏感性，表明 OC 细胞可诱导 TAMs 向 M2 极化，促进 OC 化疗耐药，PD－L1 是 OC 卡铂耐药的促进因子[30]。外泌体作为 OC 细胞与 TMAs 相互作用的重要介质，在 TAMs 介导的 OC 化疗耐药中发挥关键作用。Zhang 等[31]发现，OC 细胞摄取 TAMs 外泌体 miR－221－3p 后，激活 Akt 信号通路，并增加 EMT 转录因子表达，诱导 OC 向干细胞型和多药耐药型转变，促进 OC 细胞的增殖、迁移和耐药。研究表明，TAMs 外泌体 miR－223 可转移到共培养的 OC 细胞中，并伴有 OC 细胞的耐药性增强，功能测定结果显示，TAMs 外泌体 miR－223 通过调控 PI3K/Akt 通路促进 OC 细胞耐药[32]。OCSC 是与 OC 耐药及复发密切相关的 OC 细胞亚群，研究发现，与 M2－TAMs 共培养的 OCSC 增殖显著、耐药性增强，抑制 M2－TAMs 可改善化疗效果，提示 TAMs 可调控 OCSC 增殖并影响 OC 化疗疗效[9]。

TAMs 在 OC 中的作用机制详见图 1。

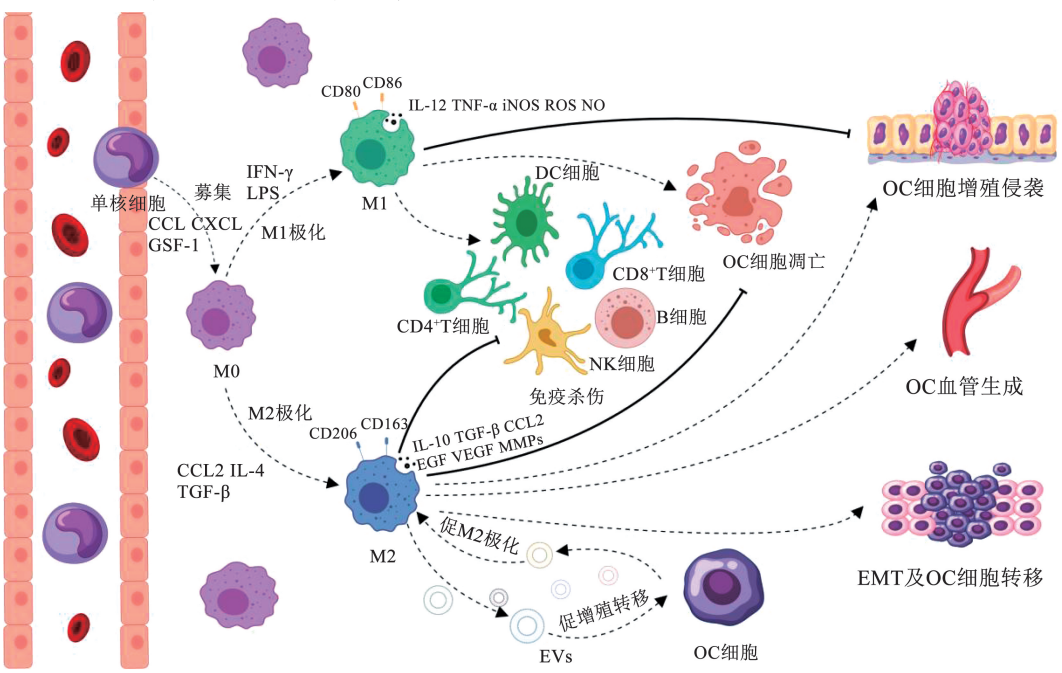

图 1　TAMs 在 OC 中的作用机制图

2　中医药调控 TAMs 干预 OC

2.1　中医药抑制 TAMs 向 OC 微环境募集

中医药可通过抑制 TAMs 趋化因子的分泌，从而减少 TAMs 向 OC 微环境募集。

熊竹宁（Kumatakenin）是一种从丁香中分离出的黄酮类化合物。研究发现，熊竹宁在人 OC 细胞、SK-

OV3 和 A2780 中均表现出显著的细胞毒性，诱导 OC 细胞凋亡；熊竹宁可降低 CCL2 和 CCL5 表达，抑制 TAMs 向 OC 微环境募集；熊竹宁可抑制 OC 中 M2 – TAMs 标志物和促癌因子的表达，包括 IL – 10、MMP – 2、MMP – 9 和 VEGF，阻碍 OC 的侵袭转移及血管生成[33]。上述研究表明熊竹宁可通过诱导 OC 细胞凋亡和抑制 TAMs 募集及相关因子表达，促进抗癌活性。

毛兰素（Erianin）是一种联苄类化合物，为石斛的主要活性成分。研究表明，毛兰素可抑制 OC 微环境中 CCL2/CCR2 表达，抑制 TAMs 募集，干预 OC 进展[34]。

2.2 中医药调控 OC 微环境中 TAMs 极化

中药单体及复方可通过促进 TAMs 的 M1 极化，抑制 M2 极化，调控相关因子表达，从而抑制 OC 的增殖、转移与耐药复发。

雷公藤甲素（Triptolide，TPL）是雷公藤的主要成分之一，具有广谱抗肿瘤活性。体外实验结果表明，M2 – TAMs 促进顺铂耐药 OC 细胞的增殖、侵袭和迁移，而 TPL 以剂量依赖的方式逆转了这一作用；动物实验表明，TPL 显著缩小 OC 体积，通过调控 PI3K/Akt/NF – κB 信号通路抑制 TAMs 的 M2 极化，延长小鼠的寿命[35]。另一研究表明，TPL 通过抑制 PI3K/Akt/NF – κB 信号通路促进 TAMs 向 M1 型极化，抑制 MMP – 2、MMP – 9 及 VEGF 蛋白表达，促进 OC 细胞凋亡，抑制 OC 增殖、转移[36]。TPL 还可协同 DDP 诱导顺铂耐药卵巢癌 A2780/DDP 细胞凋亡，增加 A2780/DDP 对顺铂的敏感性。TPL 外泌体的细胞毒性及诱导细胞凋亡作用弱于 TPL，抑制细胞增殖作用强于 TPL，TPL 外泌体通过抑制 M2 型 TAMs 产生及 IL – 10、TGF – β 分泌，促进 M1 型 TAMs 生成及 IL – 12、TNF – α 分泌，阻碍 OC 进展[37]。

去氧五味子素（Deoxyschixandrin）是五味子浆果中的一类木脂素。研究表明，去氧五味子素阻滞 OC 细胞 G(0)/G(1)期细胞周期，并抑制细胞周期蛋白 E 的表达，同时去氧五味子素可抑制 OC 中 M2 – TAMs 标志物 CD163 和 CD209 的表达，以及 M2 – TAMs 中促癌因子 MMP – 9、CCL5 和 VEGF 的分泌，提示去氧五味子素能通过阻滞 OC 细胞周期并抑制 TAMs 的 M2 极化及其相关因子表达，发挥抗 OC 作用[38]。

二氢杨梅素（Dihydromyrietin）是一种从藤茶中提取的黄酮类化合物。二氢杨梅素可通过调控 PI3K/Akt 信号通路调节 TAMs 极化，诱导 TAMs 向 M1 型极化，从而抑制 TAMs 诱导的 OC 细胞增殖和侵袭[39]。

金雀异黄素（Genistein）是一种来源于豆科染料木与大豆的异黄酮类化合物。OCSC 通过不断增殖和分化，推动 OC 的生长与转移，同时对化疗药物具有耐药性，能够在治疗后存活并重新增殖，导致 OC 复发。研究发现，金雀异黄素通过阻断 OCSC 共培养 TAMs 的 IL – 8/STAT3 信号通路，抑制 TAMs 向 M2 极化和 OCSC 细胞干性，从而抑制 OC 化疗耐药及复发[40]。

豆蔻素（Cardamonin）主要来源于草豆蔻等姜科植物，在多种肿瘤细胞中显示出优异的抗肿瘤活性。研究发现，豆蔻素可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）和 STAT3 的磷酸化，抑制 TAMs 向 M2 极化，并下调 TAMs 分泌的促癌因子，降低 CD163 和 CD206 的表达，从而减弱 TAMs 的促肿瘤作用[41]。

益气活血解毒方是卢雯平教授以张锡纯理冲汤为基础方化裁而来。临床研究表明此方可延长 OC 患者的无进展生存期，改善生活质量[42]。研究表明，巨噬细胞分泌的 CCL18 能促进 TAMs 的 M2 极化，CCL18 水平与 M2 型 TAMs 呈正相关性，益气活血解毒方能降低 CCL18 表达水平、抑制 TAMs 向 M2 型极化，提高临床疗效[42]。益气活血解毒方还可通过调控 IL – 6 水平，抑制铂耐药的 OC 患者 M2 型转化，改善免疫抑制，延长无进展生存期[43]。

当归补血汤为李东垣所创的补气生血方，现代研究表明其具有促进造血、调节免疫、抗肿瘤等作用[44]。当归补血汤可通过调控 PI3K/Akt 通路，诱导 TAMs 向 M1 极化，促进 M1 – TAMs 相关炎性因子 TNF – α 及 M1 特征性蛋白 CD86 的表达，抑制 M2 – TAMs 相关炎性因子 IL – 10 及 M2 特征性蛋白 CD163 表达，促进 OC 细胞凋亡[44]。

2.3 中医药调控 TAMs 改善 OC 微环境

中药单体及复方可通过调控 TAMs 生长因子（如 EGF、VEGF）、免疫抑制因子（如 IL – 10、TGF – β）分泌，抑制血管生成和改善 OC 免疫抑制微环境；可通过调控 TAMs 极化与分泌功能，抑制网膜腹水 OC 转移前生态位（PMN）形成及 OC 细胞 EMT，抑制 OC 粘附、定植、侵袭与转移。

姜黄素（Curcumin）是一种从姜科、天南星科中药（姜黄、莪术、石菖蒲等）根茎中提取出的脂溶性多酚类化合物。研究表明，OC 腹水中 TAMs 以 M2 型居多，M2 – TAMs 能分泌大量 TGF – β1，激活 TGF – β 通路，诱导 OC 细胞 EMT，姜黄素干预后，OC 腹水 M2 – TAMs 比例显著下降，M1 相关因子 IL – 1、IL – 12 及 TNF – α 表达增加，M2 相关因子 TGF – β、CCL23、CXCR2 表达下降，提示姜黄素能通过调控 TAMs 极化，降低 M2 – TAMs 相关因子表达，干预 OC 细胞 EMT，从而抑制 OC 细胞的迁移、侵袭[45]。

莪术醇(Curcumol)、莪术油(Cardamonin)是莪术的主要活性成分。研究表明,莪术醇可促进 OC 腹水 M2 型 TAMs 向 M1 型转化,降低 CD206、TGF-β 表达,升高 CD86、IL-1β、TNF-α 水平,同时抑制 Akt、mTOR 的磷酸化,表明莪术醇可促进腹水 TAMs 向 M1 极化,调控 OC 免疫微环境,其机制可能与 Akt/mTOR 通路相关[46]。另有研究证实,莪术油及其活性成分可降低 OC 裸鼠瘤体组织中 VEGFA、STAT3、mTOR 的表达,抑制 OC 增殖及血管生成[47]。

理冲汤出自清代著名医家张锡纯的《医学衷中参西录》,具有益气行血,调冲化瘀之功,广泛应用于妇科良恶性肿瘤。研究发现,理冲汤可抑制 TAMs 中 VEGF、MMP-2、MMP-9 的表达,抑制 OC 血管生成及转移[48]。

益气活血解毒方可通过上调外泌体 miR-144-3p,抑制 OC 网膜 PMN 中 TAMs 表型改变,抑制网膜转移前微环境的形成,从而防治 OC 复发、转移[49]。益气活血解毒方可上调 miR-216a-5p,通过抑制 NF-κB/IL-6/STAT3 通路,影响网膜 PMN 中 TAMs 表型,增加抗肿瘤 M1-TAMs 比例,逆转 OC 铂耐药、复发及转移[50]。益气活血解毒方可下调具有免疫抑制功能的 Tregs,上调具有免疫杀伤功能的细胞毒性 T 细胞,抑制 M2-TAMs 相关的免疫抑制因子TGF-β1、IL-10 及 VEGFA 的表达,抑制 OC 血管生成,改善 OC 免疫抑制微环境[51]。

中医药通过 TAMs 调控 OC 的机制,详见表 1。

表 1 中医药通过 TAMs 调控 OC 的机制

作用方式	单体/复方	作用机制	参考文献
调控 TAMs 募集及其相关因子表达	熊竹宁(Kumatakenin)	降低 CCL2 和 CCL5 的表达,抑制 M2-TAMs,抑制 IL-10、MMP-2、MMP-9 及 VEGF 的表达	[33]
	毛兰素(Erianin)	抑制 CCL2/CCR2 表达,抑制 M2-TAMs,促进 M1-TAMs	[34]
调控 TAMs 极化及其相关因子表达	雷公藤甲素(Triptolide)	抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路	[35]
		抑制 MMP-2、MMP-9 及 VEGF 蛋白表达	[36]
		增加人耐顺铂卵巢癌 A2780/DDP 顺铂敏感性,抑制 IL-10、TGF-β分泌,促进 IL-12、TNF-α 分泌	[37]
	去氧五味子素(Deoxyschixandrin)	阻滞 OC 细胞 G0/G1 细胞周期,抑制细胞周期蛋白 E 的表达,抑制 M2-TAMs,抑制 MMP-9、CCL5 和 VEGF 分泌	[38]
	二氢杨梅素(Dihydromyrietin)	抑制 M2-TAMs,促进 M1-TAMs	[39]
	金雀异黄素(Genistein)	抑制 IL-8/STAT3 信号通路,抑制 M2-TAMs,抑制 OC 干细胞干性	[40]
	豆蔻素(Cardamonin)	抑制 M2-TAMs,抑制 mTOR、STAT3 的磷酸化,抑制 CD163 和 CD206 表达	[41]
	益气活血解毒方	降低 CCL18 表达水平	[42]
		抑制 M2-TAMs	[43]
	当归补血汤	抑制 PI3K/Akt 通路,抑制 M2-TAMs,促进 M1-TAMs,促进 TNF-α及 CD86 表达,抑制 IL-10 及 CD163 表达	[44]
调控 TAMs 影响 OC 微环境	姜黄素(Curcumin)	抑制 M2-TAMs,促进 M1-TAMs,下调 TGF-β、CCL23、CXCR2 表达,上调 IL-1、IL-12 及 TNF-α 表达	[45]
	莪术醇(Curcumol)	促进 M2-TAMs 向 M1-TAMs 极化,降低 CD206、TGF-β 表达,提高 CD86、IL-1β、TNF-α 水平,抑制 Akt/mTOR 信号通路	[46]
	莪术油(Cardamonin)	降低 VEGFA、STAT3、mTOR 表达	[47]
	理冲汤	抑制 VEGF、MMP-2、MMP-9	[48]
	益气活血解毒方	抑制 M2-TAMs	[49]
		促进 M1-TAMs,抑制 NF-κB/IL-6/STAT3 信号通路	[50]
		降低外周血 Tregs,上调细胞毒性 T 细胞,抑制TGF-β1、IL-10 及 VEGFA 的表达	[51]

3 小结与展望

综上所述，TAMs 通过极化为 M2 型，调控 OC 细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移，形成 OC 免疫抑制微环境，促进 OC 的进展。中医药可通过调控 TAMs 的生物学过程，改善 OC 微环境，抑制 OC 进展。因此，中医药靶向 TAMs 及其相关因子是提高抗 OC 药物治疗指数、逆转 OC 化疗耐药、抑制 OC 复发的重要治疗策略。目前关于中医药调控 TAMs 治疗 OC 的研究以中药单体、中药复方为主，中药新型制剂及联合用药研究较少。外泌体作为新型的药物递送系统，在 OC 治疗中展现出巨大的潜力。外泌体具有高生物相容性、低免疫原性，能穿越多种生物屏障，是理想的药物载体。中药有效成分有望与外泌体结合，制成中药新型制剂，更好地靶向精准治疗 OC，提高疗效并减少副作用。中医药联合免疫检查点抑制剂是改善肿瘤微环境的新兴治疗方式。免疫检查点抑制剂（如 PD－1/ PD－L1 抑制剂）可通过阻断肿瘤细胞与免疫细胞之间的负性信号传递，解除对肿瘤的免疫抑制。中医药与免疫检查点抑制剂具有协同作用，可通过调控 TAMs，调节肿瘤免疫微环境，并降低肿瘤对免疫检查点抑制剂的耐药性，提高治疗的持续性和有效性[52]。目前，中医药联合免疫检查点抑制剂调控 TAMs 在干预 OC 方面的研究相对不足，应进一步探索其作用机制，开展多中心、大样本临床研究，为 OC 患者提供更加有效和个性化的治疗选择。未来，基于中医理论与临床研究，结合现代科技手段，深入研究中医药调控 TAMs 机制，有望为 OC 患者提供更加精准、有效的治疗方案，提高其生存质量及改善预后。

参考文献：

[1] WEBB P M, JORDAN S J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 389－400.
[2] WANG L, WANG X, ZHU X P, et al. Drug resistance in ovarian cancer: from mechanism to clinical trial[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 66.
[3] GUPTA V, YULL F, KHABELE D. Bipolar tumor－associated macrophages in ovarian cancer as targets for therapy[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10).
[4] PAN B Y, WAN T, ZHOU Y, et al. The MYBL2－CCL2 axis promotes tumor progression and resistance to anti－PD－1 therapy in ovarian cancer by inducing immunosuppressive macrophages[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 248.
[5] CASSETTA L, POLLARD J W. Tumor－associated macrophages[J]. Curr Biol, 2020, 30(6): R246－R248.
[6] SCHWEER D, MCATEE A, NEUPANE K, et al. Tumor－associated macrophages and ovarian cancer: implications for therapy[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9).
[7] JIANG Y, YUAN L, WAN Y C, et al. Effect of macrophages on biological function of ovarian cancer cells in tumor microenvironment in vitro[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(4): 1009－1017.
[8] ZHANG Q, LI H, MAO Y Q, et al. Apoptotic SKOV3 cells stimulate M0 macrophages to differentiate into M2 macrophages and promote the proliferation and migration of ovarian cancer cells by activating the ERK signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 10－22.
[9] RAGHAVAN S, MEHTA P, XIE Y Y, et al. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro－tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments[J]. J Immunother of Cancer, 2019, 7(1): 190.
[10] CHO S K, LEE K, WOO J H, et al. Macrophages promote ovarian cancer－mesothelial cell adhesion by upregulation of ITGA2 and VEGFC in mesothelial cells[J]. Cells, 2023, 12(3): 384.
[11] KE X, ZHANG S P, WU M, et al. Tumor－associated macrophages promote invasion via Toll－like receptors signaling in patients with ovarian cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 184－195.
[12] WANG S J, WANG J R, CHEN Z Q, et al. Targeting M2－like tumor－associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance[J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 31.
[13] MA X J. The omentum, a niche for premetastatic ovarian cancer[J]. J Exp Med, 2020, 217(4): e20192312.
[14] ETZERODT A, MOULIN M, DOKTOR T K, et al. Tissue－resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer[J]. J Exp Med, 2020, 217(4): e20191869.
[15] KRISHNAN V, TALLAPRAGADA S, SCHAAR B, et al. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR1[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 524.
[16] MLYNSKA A, POVILAITYTE E, ZEMLECKAITE I, et al. Platinum sensitivity of ovarian cancer cells does not influence their ability to induce M2－type macrophage polarization[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(3): e12996.
[17] LIU W, WANG W J, WANG X R, et al. Cisplatin－stimulated macrophages promote ovarian cancer migration via the CCL20－CCR6 axis[J]. Cancer Lett, 2020, 472: 59－69.
[18] JEONG M, WANG Y Y, CHOI J Y, et al. CC chemokine ligand 7 derived from cancer－stimulated macrophages promotes ovarian cancer cell invasion[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2745.
[19] MA J, CEN Q Q, WANG Q Z, et al. Exosomes released from PD－L1$^+$ tumor associated macrophages promote peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer by up－regulating T cell lipid metabolism[J]. Biochem Biophys Rep, 2023, 36: 101542.
[20] LECKER L S M, BERLATO C, MANIATI E, et al. TGFBI production by macrophages contributes to an immunosuppressive microenvironment in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81(22): 5706－5719.
[21] ZHU Q Y, WU X L, WU Y Q, et al. Interaction between Treg cells and tumor－associated macrophages in the tumor microenvironment of epithelial ovarian cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3472－3478.
[22] SONG Y, LI L M, XI Y. Lysine demethylase 3A in hypoxic macrophages promotes ovarian cancer development through regulation of the vascular endothelial growth factor A/Akt signaling[J]. Tissue Cell, 2023, 85: 102253.
[23] ZHAN Z Y, WANG Z, BAO Y W, et al. OI inhibits development of ovarian cancer by blocking crosstalk between cancer cells and macrophages via HIF－1α pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 606: 142－148.
[24] TANG X, MA C B, WU Q W, et al. Ovarian cancer derived extracellular vesicles promote the cancer progression and angiogenesis by mediating M2 macrophages polarization[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 172.
[25] YING X, WU Q F, WU X L, et al. Epithelial ovarian cancer－secreted exosomal miR－222－3p induces polarization of tumor－associated macrophages[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 43076－43087.
[26] YANG S Y, ZHAO H H, XIAO W, et al. Extracellular vesicle－packaged miR－181c－5p from epithelial ovarian cancer cells promotes M2 polarization of tumor－associated macrophages via the KAT2B/HOXA10 axis[J]. J Gene Med, 2022, 24(10): e3446.
[27] WANG F, NIU Y Q, CHEN K L, et al. Extracellular vesicle－packaged circATP2B4 mediates M2 macrophage polarization via miR－532－3p/SREBF1 axis to promote epithelial ovarian cancer metastasis[J]. Cancer Immunol Res, 2023, 11(2): 199－216.

[28] LI H Y, ZENG C, SHU C, et al. Laminins in tumor - derived exosomes upregulated by ETS1 reprogram omental macrophages to promote omental metastasis of ovarian cancer[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(12): 1028.
[29] HONG L, WANG X Z, ZHENG L, et al. Tumor - associated macrophages promote cisplatin resistance in ovarian cancer cells by enhancing WTAP - mediated N6 - methyladenosine RNA methylation via the CXCL16/CXCR6 axis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 92(1): 71 - 81.
[30] JANG Y S, KIM T W, RYU J S, et al. Upregulation of programmed death ligand - 1 in tumor - associated macrophages affects chemotherapeutic response in ovarian cancer cells[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0277285.
[31] ZHANG X H, WANG J P, LIU N, et al. Molecular mechanism of CD163$^+$ tumor - associated macrophage (TAM) - derived exosome - induced cisplatin resistance in ovarian cancer ascites[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(18): 1014.
[32] ZHU X L, SHEN H L, YIN X M, et al. Macrophages derived exosomes deliver miR - 223 to epithelial ovarian cancer cells to elicit a chemoresistant phenotype[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 81.
[33] WOO J H, AHN J H, JANG D S, et al. Effect of kumatakenin isolated from cloves on the apoptosis of cancer cells and the alternative activation of tumor - associated macrophages[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(36): 7893 - 7899.
[34] 余矫蕾, 周威, 王方. 毛兰素通过 CCL2 - CCR2 信号轴对卵巢癌细胞恶性进展的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(4): 701 - 705.
[35] LE F Y, YANG L L, HAN Y W, et al. TPL inhibits the invasion and migration of drug - resistant ovarian cancer by targeting the PI3K/AKT/NF - κB - signaling pathway to inhibit the polarization of M2 TAMs[J]. Front Oncol, 2021, 11: 704001.
[36] 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.
[37] 刘欢. 雷公藤甲素负载外泌体抗卵巢癌作用研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
[38] LEE K, AHN J H, LEE K T, et al. Deoxyschizandrin, isolated from schisandra berries, induces cell cycle arrest in ovarian cancer cells and inhibits the protumoural activation of tumour - associated macrophages[J]. Nutrients, 2018, 10(1): 91.
[39] 谭武鹏, 谭雄, 伍菊花. 二氢杨梅素通过 PI3K/Akt 信号通路调节巨噬细胞极化抑制卵巢癌细胞的侵袭[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6): 636 - 639.
[40] 宁映霞. 金雀异黄素阻断 IL - 8/STAT3 轴抑制 TAM 诱导卵巢癌干样细胞特性研究[D]. 广州: 暨南大学, 2017.
[41] CHEN H J, HUANG S, NIU P G, et al. Cardamonin suppresses pro - tumor function of macrophages by decreasing M2 polarization on ovarian cancer cells via mTOR inhibition[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 26: 175 - 188.
[42] 左曦. 益气活血解毒方对铂耐药卵巢癌的临床研究及对巨噬细胞表型、CCL18 的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
[43] 吴晓晴, 常磊, 卢雯平. 益气活血解毒方调控 IL - 6 对铂耐药卵巢癌患者巨噬细胞表型的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(2): 208 - 216.
[44] 王雪振. 基于 PI3K/AKT 信号通路调控 TAMS 转化探讨当归补血汤抑制卵巢癌的作用及机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
[45] 李溪. 姜黄素调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制卵巢癌恶性行为及其机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
[46] 唐勤, 王晶, 陈冰, 等. 胶束莪术醇对卵巢癌相关巨噬细胞极化的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(5): 840 - 846.
[47] 曹知勇, 陈静芹, 吕挺, 等. 莪术油对卵巢癌 VEGFA, STAT3, mTOR 的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 70 - 80.
[48] 王冬梅, 庞瑞. 理冲汤干预卵巢癌肿瘤微环境的机制研究[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 104 - 110.
[49] 崔永佳. 益气活血解毒方抑制肿瘤外泌体诱导卵巢癌 PMN 中 TAMs 表型改变的机制及临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
[50] 吴晓晴. 益气活血解毒方调控网膜 TAMs 表型逆转卵巢癌铂耐药的临床和机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
[51] 李娟. 基于网络药理学联合 mRNA 芯片探讨益气活血解毒方治疗卵巢癌的效应机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
[52] 秦飞宇, 黄朝晖, 殷媛. 肿瘤相关巨噬细胞在结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗耐受中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(7): 437 - 441.
[53] ZHOU D Q, LI Y S. Gut microbiota and tumor - associated macrophages: potential in tumor diagnosis and treatment[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2276314.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Regulating Tumor - Associated Macrophages for the Intervention of Ovarian Cancer

HAN Mingxuan[1], MU Yifan[1], MA Yuting[1], TANG Liping[2], HAN Fengjuan[3]
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;
2. *Harbin Medical University Cancer Hospital*, *Harbin* 150081, *China*;
3. *First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Ovarian cancer (OC) has a hidden onset, poor prognosis, and the highest mortality rate among gynecological malignancies. Tumor - associated macrophages (TAMs), as the most abundant immune cell population in the tumor microenvironment, play a crucial role in the initiation, progression, and chemoresistance of OC. Under the influence of different factors, TAMs polarize into anti - tumor M1 - type or pro - tumor M2 - type macrophages. M2 - type TAMs regulate OC cell proliferation, apoptosis, invasion, and metastasis by expressing immunosuppressive factors, chemokines, and growth factors, promoting the formation of an immunosuppressive microenvironment and chemoresistance, thus accelerating OC progression. At the same time, OC can promote the recruitment of TAMs, their polarization into M2 - type, and the expression of related factors, further advancing OC development. Traditional Chinese Medicine (TCM) is widely used and has shown significant efficacy in the treatment of OC. This paper discusses the interaction mechanisms between TAMs and OC, as well as the progress in TCM regulation of TAMs in the treatment of OC, with the aim of providing new perspectives for TCM - based therapy of OC.

Key words Traditional Chinese Medicine; Ovarian cancer; Tumor - associated macrophages