

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250223

中药调控免疫细胞治疗肝细胞癌的研究进展

龙丽娟¹, 王宗玉², 赵雅丽¹, 覃川福³, 邱 华²

1 广西医科大学第一临床医学院, 南宁 530021

2 广西医科大学附属肿瘤医院中医科, 南宁 530021

3 广西医科大学肿瘤医学院, 南宁 530021

通信作者: 邱华, qihua8899@163.com (ORCID: 0000-0001-7297-7214)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是一种常见且死亡率较高的恶性肿瘤,其起病隐匿,病理机制复杂。在肿瘤微环境中,促肿瘤免疫细胞保护肿瘤细胞免受免疫攻击,抗肿瘤免疫细胞发生功能障碍使免疫反应被抑制,最终导致癌症持续恶化。近年来中医药在治疗HCC方面显示出良好的疗效,中药能够调控免疫细胞进而抑制癌细胞增殖与转移。本文通过分析汇总近年来国内外相关文献,总结免疫细胞如何通过免疫抑制途径影响HCC进展以及中药如何调控免疫细胞发挥抗HCC作用,以期为HCC治疗的优化提供理论依据与参考。

关键词: 癌, 肝细胞; 免疫细胞; 免疫抑制; 中药

基金项目: 国家自然科学基金(81860889); 广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项资助(项目任务书编号: 2024GXNSFAA010131, 2024GXNSFBA010182); 广西壮族自治区蛇资源抗肿瘤药用研发与应用工程研究中心项目(桂发改高技函[2023]2727号)

Research advances in traditional Chinese medicine for the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating immune cells

LONG Lijuan¹, WANG Zongyu², ZHAO Yali¹, QIN Chuanfu³, QIU Hua²

1. The First Clinical Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 3. School of Oncology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: QIU Hua, qihua8899@163.com (ORCID: 0000-0001-7297-7214)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a high mortality rate, an insidious onset, and complex pathological mechanisms. In the tumor microenvironment, tumor-promoting immune cells protect tumor cells from immune attacks, while dysfunction of anti-tumor immune cells causes the inhibition of immune response, thereby leading to the continuous deterioration of cancer. In recent years, traditional Chinese medicine has shown good efficacy in the treatment of HCC, and it can inhibit the proliferation and metastasis of cancer cells by regulating immune cells. By analyzing related articles in China and globally, this article summarizes how immune cells affect the progression of HCC through the immunosuppressive pathway and how traditional Chinese medicine exerts an anti-HCC effect by regulating immune cells, in order to provide theoretical basis and reference for optimizing the treatment of HCC.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Immune Cells; Immunosuppression; Traditional Chinese Drugs

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81860889); Joint Project on Regional High-Incidence Diseases Research of Guangxi Natural Science Foundation (2024GXNSFAA010131, 2024GXNSFBA010182); Guangxi Zhuang Autonomous Region Snake Resources Anti Tumor Medicinal Research and Application Engineering Research Center Project (Gui Development and Reform High Technology Letter[2023]No. 2727)

据统计,肝细胞癌(HCC)是全球第六大常见恶性肿瘤,第三大癌症相关死亡原因^[1]。由于HCC患者早期无明显症状,大多数患者首次诊断时已处于中晚期。其5年生存率仅为18%^[2],预后较差。目前HCC的治疗主要有手术切除、肝移植、介入治疗、免疫治疗、分子靶向治疗,这些治疗使HCC患者得到一定程度的获益,但伴随着不良反应、耐药以及复发率高的问题^[3]。中药治疗具有多靶点、多途径作用的优势,能够减轻治疗毒副作用、改善预后并延长患者生存期。近年来研究发现,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)与HCC的发生和发展关系密切^[4]。免疫细胞作为TME中重要的组成部分,是目前肝癌领域研究的热点。在TME中,免疫细胞出现数量异常或功能失调,导致癌细胞逃脱免疫监视,引起HCC进展。根据免疫细胞对肿瘤的促进和抑制效应,可以将免疫细胞分为促肿瘤免疫细胞和抗肿瘤免疫细胞。肝癌归属于中医学中“黄疸”“肝积”“膨胀”“胁痛”等范畴,其核心病机为癌毒致虚^[5]。现代学者认为中医“正邪理论”与西医免疫调节有极强的相似性^[6]。大量基础研究证明中药能够有效干预HCC进展,且其机制与免疫调节有关。本文就免疫细胞通过免疫抑制途径参与HCC进展的机制以及中药的调控作用进行系统综述,以期为中医药治疗HCC提供理论依据与参考。

1 免疫的中医认识

中医学认为疾病的发生与发展取决于正邪之间的动态平衡,正虚邪盛是肿瘤形成的关键原因。《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干”。《素问·评热病论》曰:“邪之所凑,其气必虚”。由于正气亏虚,脾失健运,湿热内停,土壅木郁,肝气失于条达,或气血乏源,肝血亏虚,久而久之在肝内形成瘀血、痰浊等病理产物,外来毒邪与内生理产物互相结聚,导致肝癌形成^[7]。“正邪理论”与现代医学免疫调节具有高度吻合性。免疫编辑理论认为肿瘤的发展经过3个免疫阶段,分别是免疫清除、免疫平衡和免疫逃逸^[8]。肿瘤初期,先天适应性免疫系统协同作用阻止肿瘤新生,清除癌细胞,即正盛邪衰;若免疫系统无法根除癌细胞,则癌症进入平衡阶段,癌细胞受到免疫抑制但仍然存活,即正邪相持;最终,癌细胞逃脱免疫监视,进入免疫逃逸阶段,无限制生长增殖,即正衰邪盛。由此可见,人体的正邪盛衰反映机体的免疫状况,影响肿瘤结局。

2 免疫细胞参与HCC的进展

2.1 促肿瘤免疫细胞

2.1.1 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)

TAM是浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞,其影响肿

瘤的增殖、转移,肿瘤血管生成和免疫调节。TAM可极化为两种亚型,分别为M1经典活化巨噬细胞(M1 TAM)和M2交替活化巨噬细胞(M2 TAM)。M1 TAM具有促炎和抗肿瘤作用,其分泌炎症因子,包括白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α);而M2 TAM表达抗炎细胞因子,如IL-10和转化生长因子 β (TGF- β),具有抗炎和促肿瘤作用^[9]。TAM可以通过释放免疫抑制的细胞因子和趋化因子,以及表达抑制性受体从而导致免疫抑制。M2 TAM释放的IL-10、TGF- β 能够抑制T淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)的细胞毒性^[10]。此外,M2 TAM释放趋化因子CCL22诱导调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)募集到TME中,阻断CD8⁺T淋巴细胞活化^[11]。在HCC中,M2 TAM上调程序性死亡受体配体-1(PD-L1)表达,抑制CD8⁺T淋巴细胞的细胞毒性功能^[12]。HCC中的TAM亚群以M2型为主,TAM的高度浸润往往与癌症预后不良关系密切^[13]。故减少TAM的数量,或促进M1极化,抑制M2极化可以作为HCC预防和治疗的策略。

2.1.2 Treg Treg是CD4⁺T淋巴细胞的亚群,具有显著的免疫抑制作用,对维持外周免疫耐受至关重要。研究报道HCC患者外周血中CD4CD25⁺Treg的数量明显高于健康人血液中的数量^[14],且Treg的增加与HCC患者的不良预后有关^[15]。Treg主要通过抑制效应T淋巴细胞的增殖与功能,从而降低抗肿瘤免疫反应,促进HCC进展。Treg通过多种机制抑制效应T淋巴细胞,包括分泌TGF- β 、IL-10和IL-35等免疫抑制细胞因子;分泌颗粒酶、穿孔素介导效应细胞凋亡;通过抑制性受体细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)与树突状细胞(dendritic cells, DC)上配体结合,阻碍DC的活化与成熟;通过高表达CD25与效应T淋巴细胞竞争消耗IL-2等^[16]。研究报道,HCC衍生的Treg以CTLA-4依赖性方式下调DC上CD80/CD86的表达^[17],从而降低DC激活效应T淋巴细胞的能力。故减少Treg的数量和抑制Treg的功能可以改善抗肿瘤免疫反应,加强对肝癌细胞的杀伤能力。

2.1.3 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC) MDSC是具有免疫抑制活性的未成熟髓系细胞,其能降低免疫疗法对肝癌细胞的影响。慢性炎症因子会促使髓系细胞分化、增殖为MDSC,而HCC大多由慢性肝炎发展而来,肿瘤组织中存在大量炎症因子,诱导MDSC的形成。研究报道,由CD14(+)HLA-DR(-/low)定义的单核MDSC在HCC患者的外周血和肿瘤中显著增加^[18]。此外,MDSC水平升高与HCC进展风险增加和预

后不良有关^[19]。MDSC通过精氨酸酶1(ARG1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的高表达及活性氧(ROS)、TGF- β 、IL-10的产生等机制抑制T淋巴细胞增殖与功能^[20]。来自HCC患者的MDSC通过NK细胞表面的NKp30受体抑制自体NK细胞的细胞毒性及IFN- γ 的释放^[21]。除了抑制T淋巴细胞和NK细胞,MDSC还可以诱导HCC患者中的Treg^[18],从而降低抗肿瘤免疫反应。因此,减少MDSC的数量和降低MDSC的免疫抑制活性是控制肝癌的有效策略。

2.2 抗肿瘤免疫细胞

2.2.1 NK细胞 NK细胞能够在不受预先致敏的情况下快速杀死肿瘤细胞,其主要通过分泌颗粒酶、穿孔素和释放细胞因子IFN- γ 、TNF- α 、IL-2等杀死肿瘤细胞。研究表明,瘤内浸润的NK细胞密度与HCC患者的总生存率呈正相关^[22]。尽管NK细胞的浸润有助于控制HCC,但在TME中,NK细胞浸润减少,且表现为功能失调状态,显著限制了抗肿瘤效能。TME中多种机制导致NK细胞的功能障碍。NK细胞的活化受表面激活受体与抑制受体之间的平衡控制,而TME内该平衡被打破,表现为激活受体表达下调与抑制受体上调,进而引发NK细胞功能障碍。研究显示HCC中的NK细胞的激活性受体NKG2D表达下调,NK细胞增殖受损^[23]。抑制性受体T淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制性基序结构域(T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain, TIGIT)和T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)的共表达升高导致HBV相关HCC患者NK细胞分泌的细胞因子减少,细胞毒性和增殖能力降低^[24]。另外,肿瘤细胞分泌各种免疫抑制分子来抑制NK细胞的活性。在HCC患者中,肿瘤来源的可溶性主要组织相容性复合物I类多肽相关序列A(MICA)阻断NKG2D通路的激活可以抑制NK细胞毒性^[25]。肿瘤细胞分泌的TGF- β 、IL-10等因子能够抑制NK细胞的杀伤效应。此外,免疫抑制细胞可以抑制NK细胞的活性和功能。如在HCC患者中,MDSC通过NKp30介导NK细胞的抑制^[21]。因此,增加NK细胞的数量,改善NK细胞功能失调从而恢复其杀伤肿瘤的效应是重要的抗HCC策略。

2.2.2 CD8⁺T淋巴细胞 CD8⁺T淋巴细胞是抗肿瘤免疫中最强大的效应细胞。研究表明,瘤内高密度的CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞与HCC患者更好的总生存期和无病生存期有关^[26]。然而,在癌症状态下,持续的抗原

刺激导致CD8⁺T淋巴细胞陷入耗竭状态,其特征包括效应功能进行性丧失(IL-2、TNF- α 和IFN- γ 分泌减少),抑制性受体[如PD-1、TIM-3、CTLA-4、淋巴细胞激活基因3(LAG-3)和CD160]的持续表达,以及转录程序改变等^[27]。此耗竭状态严重削弱了免疫系统对癌细胞的监控与清除能力,最终促进了HCC的进展与恶化。研究报道HCC患者中的CD8⁺T淋巴细胞大多处于耗竭状态^[28]。肿瘤细胞与免疫细胞(如Treg、MDSC、M2 TAM)均参与此过程,通过不同机制影响CD8⁺T淋巴细胞。如肿瘤细胞中磺基转移酶2B1合成的硫酸胆固醇使胞质分裂蛋白2失活,导致HCC中CD8⁺T淋巴细胞耗竭^[29];M2巨噬细胞衍生的细胞外囊泡通过miR-21-5p/YOD1/YAP/ β -catenin通路促进HCC中CD8⁺T淋巴细胞耗竭^[30]。此外,肿瘤细胞和免疫细胞分泌的各种抗炎细胞因子(IL-10和TGF- β 等)也诱导CD8⁺T淋巴细胞耗竭。故增加CD8⁺T淋巴细胞的浸润,预防及逆转耗竭的CD8⁺T淋巴细胞对控制HCC进展有重要意义。

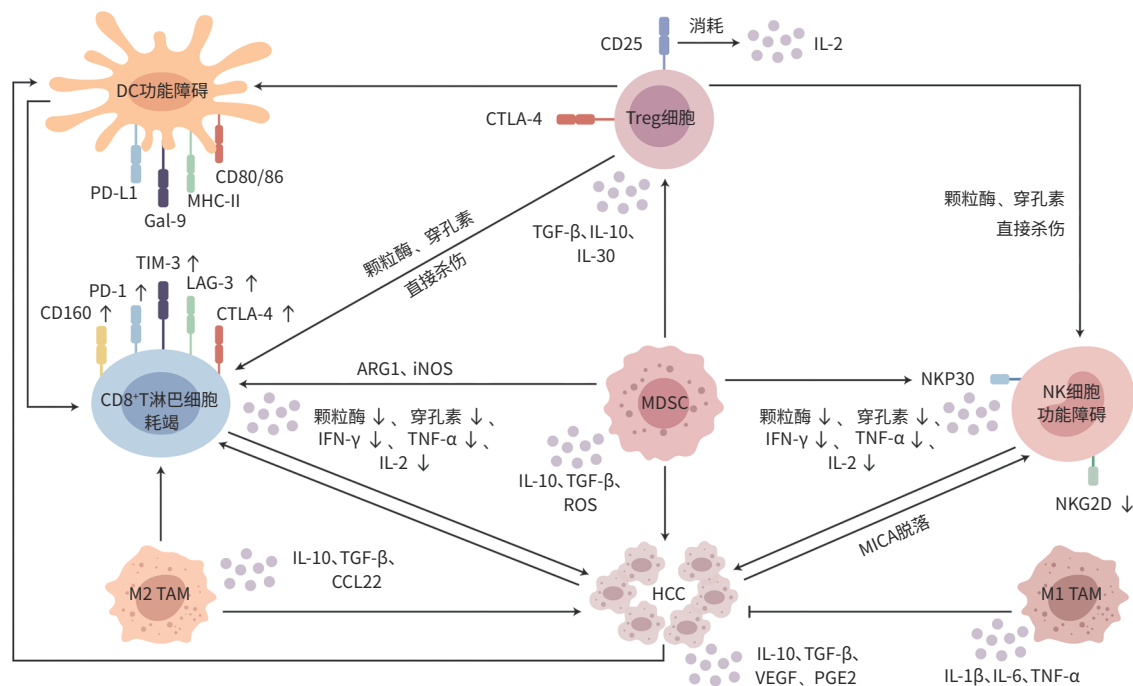
2.2.3 DC DC是最有效的抗原呈递细胞,其将肿瘤抗原呈递给T淋巴细胞,然后激活T淋巴细胞,产生抗原特异性免疫反应^[31]。但免疫抑制的TME限制了DC的作用,导致抗原呈递障碍和T淋巴细胞抑制,造成肿瘤免疫逃逸。肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子、前列腺素E2等免疫抑制分子抑制DC的活化与成熟或导致DC功能障碍^[31-32]。此外,免疫抑制细胞抑制DC的功能。肿瘤来源的CD4⁺CD25⁺Treg抑制HCC小鼠脾DC表面共刺激分子表达的上调,同时抑制DC分泌IL-12和TNF- α ^[32]。在HCC患者中发现DC表达PD-L1、半乳糖凝集素-9(Gal-9)、主要组织相容性复合物II(MHC-II)、CD86和CD80等抑制性配体^[33]。这些抑制性配体与T淋巴细胞表面抑制性受体结合,抑制CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的细胞毒性反应。故解除DC的抑制,从而激活T淋巴细胞,可增强抗肿瘤免疫反应,有效抑制肝癌细胞免疫逃逸。

综上所述,在HCC中,促肿瘤免疫细胞(TAM、Treg、MDSC)和抗肿瘤免疫细胞(NK细胞、CD8⁺T淋巴细胞、DC)之间互相调控、相互作用,最终形成免疫抑制的TME,促进肿瘤生长。目前的研究表明靶向这些免疫细胞是预防和治疗HCC的有效方法。HCC中免疫细胞调控网络见图1。

3 中药调控免疫细胞治疗HCC的相关研究

3.1 中药调控促肿瘤免疫细胞

3.1.1 中药调控TAM 中药主要通过调控TAM向抗



注: VEGF, 血管内皮生长因子; PGE2, 前列腺素 E2。

图1 HCC中免疫细胞调控网络

Figure 1 Immune cell regulatory networks in HCC

肿瘤的M1亚型极化,或者直接抑制M2极化发挥抗HCC的作用。刘新迎等^[34]通过体内和体外实验发现烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ ($\alpha 7nAChR$)表达与TAM的M2极化正相关,青藤碱能下调 $\alpha 7nAChR$ 表达,抑制M2极化、促进肝癌腹水中TAM向M1极化。苏倩等^[35]研究显示,岩黄连总生物碱高、中剂量组干预H22荷瘤小鼠和M2型极化RAW264.7细胞后,肿瘤组织中M2型巨噬细胞标志物CD206 mRNA表达显著降低,RAW264.7细胞CD206阳性表达及CD206、ARG1、IL-10 mRNA和通路PI3Kp110、p-AKT、p-mTOR蛋白表达显著降低,提示岩黄连总生物碱可通过负调控PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制巨噬细胞M2型极化,发挥抗小鼠H22肝癌细胞实体瘤生长作用。Han等^[36]用不同浓度的隐丹参酮干预小鼠骨髓来源的巨噬细胞,结果显示5 μ g/mL隐丹参酮干预后标志物CD80、CD86表达上调,iNOS、TNF α 和IL-12p40的mRNA表达水平增加。进一步实验发现TLR7和MyD88接头分子的缺失阻断了隐丹参酮诱导M1极化以及TNF- α 和IL-12促炎细胞因子的产生,同时隐丹参酮降低了I- κ B α 蛋白的水平。该研究表明隐丹参酮促进巨噬细胞向M1表型极化依赖于TLR7/MyD88/NF- κ B信号通路。此外,隐丹参酮显著抑制Hepa1-6小鼠肿瘤的生长,并与抗PD-L1联合治愈Hepa1-6小鼠,诱导长期抗Hepa1-6特异性免疫。张远等^[37]研究发现,散结片显著降低肝癌大鼠肝组织

CD163、p38MAPK、JNK蛋白表达,显著升高肝组织中CD11c蛋白表达,提示散结片可能是通过抑制MAPK/JNK信号通路,抑制巨噬细胞向M2型极化,促进其向M1型极化,进而抑制肝癌大鼠肿瘤生长。

3.1.2 中药调控Treg 中药可以通过减少Treg数量并降低其免疫抑制作用,从而增强抗肿瘤免疫反应,达到抗HCC的作用。彭磊等^[38]用雪上一枝蒿多糖组分XP-10干预H22肝癌肺转移小鼠,结果显示低剂量药物干预显著下调荷瘤小鼠CD4⁺Foxp3⁺Treg比例,提出雪上一枝蒿多糖组分XP-10能够显著抑制原发性肝癌的肺转移,其抑制效应部分通过下调Treg,并促进T淋巴细胞增殖、增强抗肿瘤免疫的机制而实现。高聚伟等^[39]研究证明龙葵碱作用后肝癌荷瘤小鼠脾细胞中Foxp3⁺免疫荧光强度明显减低,Treg表达水平明显下降,外周血中抑制性细胞因子IL-2、IL-10、TGF- β 1的水平也明显下降,提示龙葵碱可能通过降低荷瘤小鼠Treg含量来改善免疫逃逸,从而发挥抗肿瘤作用。Wu等^[40]研究大黄蛰虫丸抗HCC的药效学基础和免疫机制时,共培养Hepal-6细胞与初始CD4⁺T淋巴细胞,并施加大黄蛰虫丸干预。结果显示,大黄蛰虫丸的水溶性成分(PW)和乙酸乙酯极性部分(PE)均显著降低Foxp3表达,增加IFN- γ 水平。并且,乙酸乙酯极性部分降低TGF- β 、p-Smad2和p-Smad3的表达,大黄蛰虫丸的水溶性成分显著提高培养上清液

中谷氨酰胺的含量,同时显著降低了 α -酮戊二酸(α -KG)的含量,以及肿瘤微环境中乳酸脱氢(LDH)、谷氨酰胺转运蛋白(ASCT2)、谷氨酰胺酶(GLS)和谷氨酸脱氢酶(GDH)的水平。研究证明大黄蛰虫丸的水溶性成分主要通过影响肝癌细胞的代谢、改善肿瘤微环境酸度和谷氨酰胺耗竭来抑制Treg的分化,而乙酸乙酯极性部分主要通过调控TGF- β /Smad通路抑制Treg的分化。张丽瑾^[41]根据课题组前期实验,在具有清热解毒、活血化瘀、扶正固本作用的中药中提取了多种抗肿瘤的有效成分,筛选出QHF复方的基础上,通过体内外实验证实,QHF复方能够降低肝癌细胞分泌CCL20趋化因子,抑制肿瘤细胞通过CCL20/CCR6轴将小鼠外周血和淋巴组织中Treg吸引到肝癌组织周围,从而抑制肝癌免疫逃逸。

3.1.3 中药调控MDSC 中药通过减少MDSC的募集和分化,降低其免疫抑制活性,从而抑制HCC的生长增殖。Tian等^[42]研究显示,姜黄素明显抑制了肝癌组织中的MDSC、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和多种炎症因子的水平,降低TLR4、MyD88、p-IKK和NF- κ B的蛋白表达水平,这表明姜黄素通过减少G-CSF、GM-CSF的分泌及抑制TLR4/NF- κ B介导的炎症反应,对MDSC产生抑制作用,改善免疫耐受,从而显示出抗肝癌的作用。聂姝常^[43]的研究显示,金猫解毒方能够抑制小鼠肝原位移植瘤模型中CD11b+GR1+MDSC的数量,体外抑制活化的肝星状细胞诱导的MDSC募集和分化,以及ARG1和IL-10细胞因子分泌,其作用可能与阻断CXCL2-CXCR2-ERK和CXCL2-CXCR2-AKT通路有关。Xie等^[44]研究表明,健脾化痰汤干预H22肝癌小鼠后,随干预时间延长,MDSC凋亡减少,并促进MDSC向巨噬细胞和DC分化,减少MDSC中ROS的表达,降低其对体外CD4⁺T淋巴细胞增殖的抑制作用。Feng等^[45]使用甘遂半夏汤乙醇提取物干预H22荷瘤小鼠,实验结果显示甘遂半夏汤能抑制小鼠的肿瘤生长和脾肿大,显著上调脾脏和肿瘤组织中T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞比例,显著降低CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞和MDSC比例,Western Blot分析肿瘤组织和MDSC细胞发现AKT、ERK和STAT3的磷酸化水平明显降低,ELISA分析显示IL-1 β 和IFN- γ 水平显著降低。研究表明甘遂半夏汤提取物通过抑制AKT/STAT3/ERK信号通路降低MDSC的积累,从而调节肝癌小鼠的抗肿瘤免疫。

3.2 中药调控抗肿瘤免疫细胞

3.2.1 中药调控NK细胞 中药通过增加NK细胞的数量,上调其杀伤肝癌细胞的能力,从而达到明显的抑制

HCC进展的作用。Xie等^[46]采用离子交换色谱法和凝胶色谱法从白桦中分离纯化了一种多糖——白桦多糖,将不同浓度白桦多糖处理的小鼠脾脏淋巴细胞、NK细胞分别与H22、HepG2细胞共培养,结果发现淋巴细胞和NK细胞的细胞毒性均提高,并且白桦多糖能提高脾脏CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞和NK细胞(CD3⁻CD49b⁺)的百分比,白桦多糖通过增强体外淋巴细胞活性,主要是NK细胞活性,促进淋巴细胞增殖,抑制肝癌细胞生长。Song等^[47]将HepG2与NK-92细胞共培养,使用五味子素b进行干预,结果显示焦亡关键调控因子GSDME表达提高,焦亡细胞膜气球化,LDH释放增加,SYTOX染色阳性细胞比例显著增加,穿孔素和颗粒酶B蛋白表达显著增加。随后抑制caspase以及采用颗粒酶B抑制剂进一步实验,研究结果表明NK细胞对五味子素b处理的HepG2细胞的焦亡作用机制与穿孔素-颗粒酶B-caspase 3-GSDME通路有关。ADAM9作为金属蛋白酶蛋白家族的成员,具有水解MICA蛋白的能力。Fu等^[48]研究发现蟾毒灵可以通过降低ADAM9表达,抑制MICA脱落来增强NK细胞介导的对肝癌细胞的毒性作用。Wang等^[49]研究显示高剂量附子能够升高H22荷瘤小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 和IFN- γ 水平,提高脾脏中NK细胞百分比和NK细胞毒性生物标志物CD107a的表达,上调外周血中T淋巴细胞数量,下调外周血中抑制性受体NKP46、NKG2D和TIGIT的表达,从而增强适应性免疫和NK细胞介导的免疫。袁琴等^[50]研究以玉屏风散药液灌胃Hepa1-6 HCC小鼠,发现与模型组比,20、30、40 g生药/kg剂量组均显著抑制了肿瘤生长且呈剂量依赖性(P 值均 <0.05),同时下调了肿瘤组织STAT3/p-STAT3、PD-L1蛋白表达及吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO)、TGF- β 分泌,并促进了癌旁组织NK细胞活性相关因子颗粒酶B、穿孔素、IFN- γ 的表达。研究表明玉屏风散是通过抑制STAT3的活化来改善HCC免疫微环境中NK细胞的免疫活性,从而抑制HCC的发生发展。

3.2.2 中药调控CD8⁺T淋巴细胞 中药通过促进CD8⁺T淋巴细胞肿瘤浸润,增强其细胞毒性,以及改善其耗竭表型发挥抗肿瘤效应。李汨等^[51]研究显示,芒柄花黄素提高荷瘤小鼠的CD8和颗粒酶B染色阳性率,降低荷瘤小鼠肿瘤组织中PD-1和PD-L1的mRNA和蛋白相对表达量,说明芒柄花黄素可以通过阻断PD-1/PD-L1通路激活CD8⁺T淋巴细胞发挥抗肝癌作用。郭丹凤等^[52]将柳穿鱼黄素干预肝癌小鼠后发现,肿瘤组织中CD8⁺T淋巴细胞数目增多,IFN- γ 、颗粒酶B等细胞因子

及与CD8⁺T淋巴细胞趋化密切相关的趋化因子CXCL10及其受体CXCR3表达水平均显著上升。Gao等^[53]研究表明,芍药苷干预H22异种移植小鼠和二乙基亚硝胺诱导的HCC大鼠后,显著增加肿瘤组织中细胞因子信号通路抑制因子3(SOCS3)的蛋白表达,同时降低p-STAT3和PD-L1蛋白表达。进一步实验,通过HepG2细胞转染SOCS3 siRNA,观察到p-STAT3表达增强,而iSOCS3+IFN- γ +芍药苷组p-STAT3、PD-L1的表达水平均显著降低。此外,在H22细胞和CD8⁺T淋巴细胞共培养中,芍药苷高剂量组和抗PD-L1组的IL-2、IFN- γ 、颗粒酶B和穿孔素1水平显著升高,H22细胞活力显著降低。研究证实,芍药素可能通过增强SOCS3来抑制STAT3/PD-L1信号传导,进而激活T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应,抑制HCC生长。马晓洁等^[54]研究证明加味当归贝母苦参丸能促进H22肝癌荷瘤小鼠CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞的增殖,明显降低LAG-3 mRNA和蛋白表达,改善T淋巴细胞免疫活性、抑制肿瘤生长。Yan等^[55]研究显示,养阴扶正解毒方干预能升高H22荷瘤小鼠外周血、脾脏和肿瘤组织中CD8⁺T淋巴细胞的比例,同时降低CD8⁺T淋巴细胞PD-1、TIGIT、TIM-3的表达,并显著降低血清和肿瘤组织中炎症和免疫抑制细胞因子(包括IL-1 β 、IL-6和IL-10)的表达,提高效应细胞因子TNF- α 和IFN- γ 的表达,此外,肿瘤组织中T淋巴细胞转录因子T-bet增加,Eomes发生降解。研究表明养阴扶正解毒方可以通过调节CD8⁺T淋巴细胞耗竭表型来阻止HCC的进展。

3.2.3 中药调控DC 中药通过上调DC的数量,诱导DC成熟,使更多的肿瘤抗原被呈递给效应T淋巴细胞,从而抑制HCC的生长。俞永婷等^[56]将H22荷瘤小鼠经胀果甘草多糖佐助DC疫苗治疗后,肝癌组织中DC表面标志分子CD80、CD86和MHC-II的表达水平上调,荷瘤小鼠血清中IL-12和IFN- γ 含量升高,IL-10和IL-4含量降低。Zhang等^[57]研究了枸杞多糖的片段LBP3对肿瘤相关树突状细胞(tumor-associated dendritic cells, TDC)免疫功能的影响及其机制,实验结果显示,LBP3可上调TDC上MHC II、CD80、CD86的表达,提高TDC分泌TNF- α 水平,增强TDC促进淋巴细胞增殖和免疫抑制的能力,且可以降低内质网应激相关蛋白IRE1 α 、GRP78、XBP1和CHOP的高表达,减少脂质积累,提高共刺激分子在毒胡萝卜素诱导的TDC上的低表达。研究表明LBP3可通过改善毒胡萝卜素诱导的内质网应激,并抑制IRE1 α -XBP1通路,减少细胞内脂质积累,提高TDC刺激T淋巴细胞的功能,从而对H22荷瘤小鼠表现出抗肿瘤效果。

伍玉南等^[58]研究发现鳖龙软肝汤含药血浆对HBV相关肝癌患者外周血DC的增殖有促进作用。Yao等^[59]建立了小鼠HCC的原位移植模型,并应用玉屏风颗粒干预。结果显示,玉屏风颗粒降低了肿瘤和邻近组织中胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、TSLP受体和OX40L的水平,增加了DC的CD80、CD86和MHC-II的表达,增加了Th1细胞因子(IL-12、TNF- α 和IFN- γ)的水平和Th1/Th2比值,降低了Th2细胞因子(IL-4、IL-5和IL-10)的水平,研究证实玉屏风颗粒改善HCC小鼠肿瘤微环境的机制与DC介导的TSLP-OX40L通路有关。

综上所述,中药能调控免疫细胞,增强免疫监视,避免癌细胞免疫逃逸,从而抑制HCC的进展。其主要通过下调促肿瘤免疫细胞的数量、活性和上调抗肿瘤免疫细胞的数量、活性,改善其功能障碍来抑制HCC。此外,目前大部分中药调控免疫细胞干预HCC的研究集中在Treg、NK细胞和CD8⁺T淋巴细胞上,TAM、MDSC和DC的研究较少,有待进一步研究。此外,中药是如何调控免疫细胞从而发挥抗HCC的机制仍需进一步探索。有关中药调控免疫细胞治疗HCC的机制总结见表1、2和图2。

4 小结与展望

HCC作为全球最常见的恶性肿瘤之一,虽然目前已有大量的治疗手段,但其复发率及死亡率仍然较高,治疗方法需要进一步完善。免疫细胞作为肿瘤微环境中重要的成员,对HCC的生长、进展及转移起着重要作用。因此,探讨免疫细胞在HCC中的免疫调节机制有助于HCC治疗的研究。在HCC中,促肿瘤免疫细胞发挥着负向调节的作用,包括M2巨噬细胞、Treg、MDSC等,起免疫抑制作用;抗肿瘤免疫细胞发挥着正向调节的作用,包括M1巨噬细胞、NK细胞、CD8⁺T淋巴细胞、DC等,其进行免疫监视,阻碍肿瘤进展。肿瘤发展过程形成的免疫抑制微环境,使免疫细胞转化为功能障碍或具有促肿瘤作用的细胞,以满足癌细胞的生长需求。本文综述国内外实验数据发现,中药能调控免疫细胞的数量及功能,加强免疫系统的免疫监视,从而抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和转移,这为中医药临床干预HCC进程提供新的证据。但是,目前中医药调控免疫细胞抑制HCC的发生发展研究仍存有不足:(1)就本文总结的6种免疫细胞来说,中药调控免疫细胞干预HCC的研究集中于Treg、NK细胞和CD8⁺T淋巴细胞,TAM、MDSC和DC的研究较少;并且中药调控免疫细胞发挥抗HCC的机制有待进

表1 中药有效成分或单体调控免疫细胞治疗 HCC 的机制

Table 1 Mechanism of modulating immune cells in HCC treatment by effective components of traditional Chinese medicine

免疫细胞	有效成分或单体	机制
TAM	青藤碱 ^[34]	下调 $\alpha 7nAChR$ 表达,抑制 M2 极化,促进 M1 极化
	岩黄连总生物碱 ^[35]	负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制巨噬细胞 M2 型极化
	隐丹参酮 ^[36]	调控 TLR7/MyD88/NF- κ B 信号通路,促进巨噬细胞向 M1 型极化
Treg	雪上一枝蒿多糖组分 XP-10 ^[38]	下调 Treg 比例
	龙葵碱 ^[39]	降低 Treg 含量
MDSC	姜黄素 ^[42]	减少 G-CSF、GM-CSF 的分泌及抑制 TLR4/NF- κ B 介导的炎症反应,抑制 MDSC 的作用
NK 细胞	白桦多糖 ^[46]	增强 NK 细胞的细胞毒性,增加 NK 细胞百分比
	五味子素 b ^[47]	调控穿孔素-颗粒酶 B-caspase 3-GSDME 通路,介导 HepG2 细胞焦亡
	蟾毒灵 ^[48]	降低 ADAM9 表达,抑制 MICA 脱落
	附子 ^[49]	增加 NK 细胞百分比和 CD107a 的表达,下调抑制性受体 Nkp46、NKG2D 和 TIGIT 的表达
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	芒柄花黄素 ^[51]	阻断 PD-1/PD-L1 通路,激活 CD8 ⁺ T 淋巴细胞
	柳穿鱼黄 ^[52]	增加 CD8 ⁺ T 淋巴细胞数量,提高 IFN- γ 、颗粒酶 B 等细胞因子及趋化因子 CXCL10 及其受体 CXCR3 表达
	芍药苷 ^[53]	通过 SOCS3/STAT3 信号通路降低 PD-L1 表达,增强 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应
DC	胀果甘草多糖 ^[56]	上调 DC 的表达水平,增加 IL-12 和 IFN- γ 含量,降低 IL-10 和 IL-4 含量
	枸杞多糖 LBP3 ^[57]	抑制 IRE1 α -XBP1 通路,改善内质网应激,减少细胞内脂质积累,改善 TDC 刺激 T 淋巴细胞的功能

表2 中药复方调控免疫细胞治疗 HCC 的机制

Table 2 Mechanism of modulating immune cells in HCC treatment by traditional Chinese medicine compound

免疫细胞	中药复方	组成	机制
TAM	散结片 ^[37]	白鲜皮、海藻、白附子、牛黄等	通过抑制 MAPK/JNK 信号通路,抑制巨噬细胞向 M2 型极化,促进 M1 型极化
Treg	大黄蛰虫丸 ^[40]	大黄、土蝗、水蛭、虻虫、蛭蟥、桃仁、干漆、黄芩、白芍、杏仁、地黄、甘草	通过影响肝癌细胞的代谢、改善肿瘤微环境酸度和谷氨酰胺耗竭或者调控 TGF- β /Smad 通路来抑制 Treg 分化
	QHF 复方 ^[41]	华蟾素、人参皂苷、三七总皂苷、香菇多糖	通过调节 CCL20/CCR6 信号轴,减少 Treg 肿瘤浸润
MDSC	金猫解毒方 ^[43]	猫人参、石见穿、山慈菇、鸡内金	阻断 CXCL2-CXCR2-ERK 和 CXCL2-CXCR2-AKT 通路,抑制活化的肝星状细胞诱导的 MDSC 募集和分化
	健脾化痰汤 ^[44]	柑橘、姜黄、苍术、黄槐、狼苜蓿	促进 MDSC 分化,减少 MDSC 中 ROS 的表达,降低对 CD4 ⁺ T 淋巴细胞的抑制作用
	甘遂半夏汤 ^[45]	甘遂、半夏、白芍、甘草	通过抑制 AKT/STAT3/ERK 信号通路,下调 IL-1 β 和 IFN- γ 的表达,减少 MDSC 的积累
NK 细胞	玉屏风散 ^[50]	黄芪、白术、防风	抑制 STAT3/p-STAT3、PD-L1 的蛋白表达,以及 IDO、TGF- β 的分泌,促进颗粒酶 B、穿孔素、IFN- γ 的表达
CD8 ⁺ T 淋巴细胞	加味当归贝母苦参丸 ^[54]	当归、贝母、苦参、山慈菇、全蝎、黄芪	促进 CD8 ⁺ T 淋巴细胞的增殖,降低 LAG-3 表达
	养阴扶正解毒方 ^[55]	北沙参、麦冬、黄芪、白术、柴胡、苦参、徐长卿、白花蛇舌草	升高 CD8 ⁺ T 淋巴细胞的比例,改善抑制受体的过表达,降低炎症和免疫抑制细胞因子水平,提高效应细胞因子水平,调节 T 淋巴细胞转录
DC	鳖龙软肝汤 ^[58]	桃仁、莪术、鳖甲、地龙、茯苓、柴胡、白芍、甘草	促进外周血 DC 的增殖
	玉屏风颗粒 ^[59]	黄芪、白术、防风	调控 TSLP-OX40L 通路促进 DC 的成熟

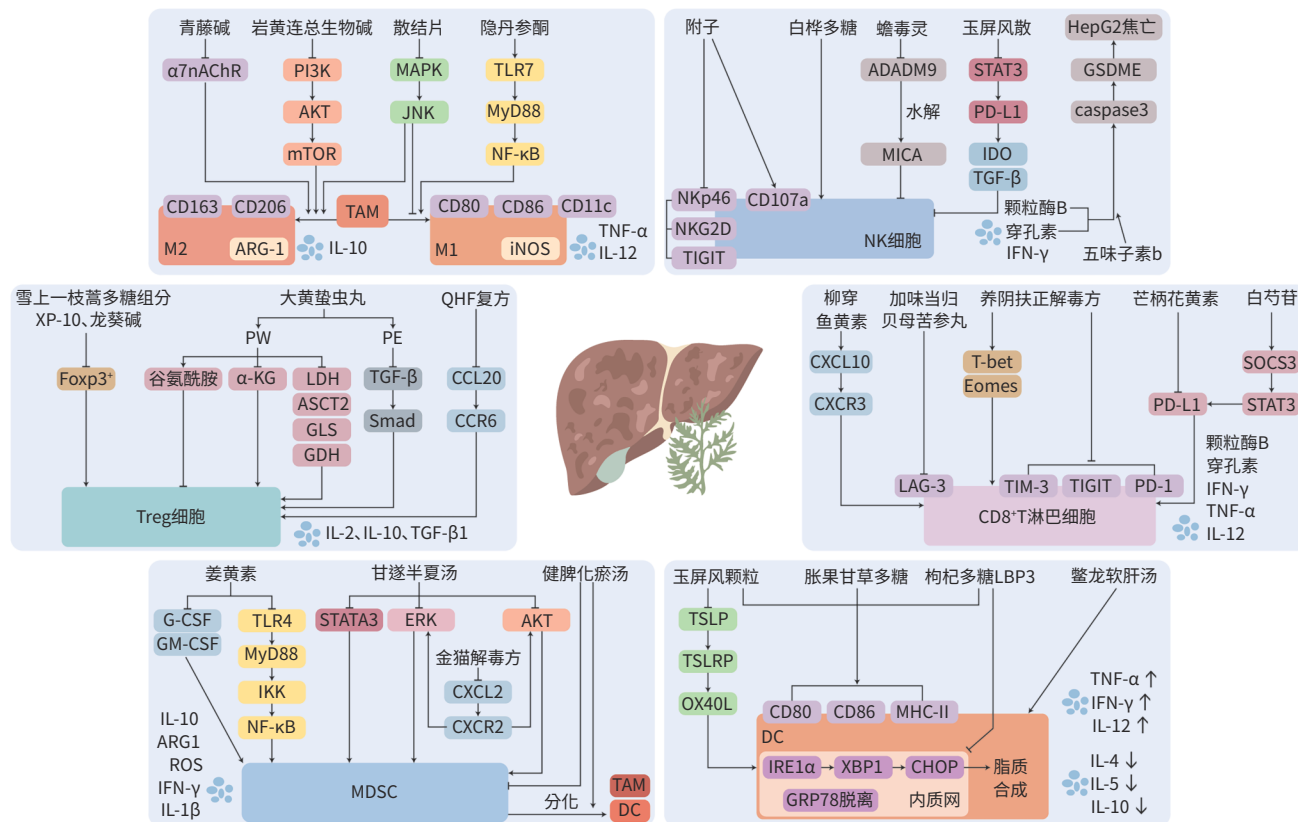


图2 中药调控免疫细胞治疗HCC的机制

Figure 2 Mechanism of modulating immune cells in HCC treatment by traditional Chinese medicine

一步明确。(2)免疫细胞在HCC中的作用机制复杂,癌细胞、免疫细胞及相关细胞因子等之间的作用相互交织,因此很难阐明中药确切作用于单一靶点还是多靶点调控免疫干预HCC。(3)目前中医药在干预HCC方面的研究仍以基础研究为主,临床研究数据尚缺乏。现阶段可以深入研究中药调控TAM、MDSC和DC对HCC的影响,进一步明确中医药调控免疫细胞干预HCC的作用机制,再结合中医药临床研究,为肝癌的治疗提供新视角及新思路。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 龙丽娟负责课题设计,资料分析,撰写论文;王宗玉、赵雅丽、覃川福参与收集数据,修改论文;邱华负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. The Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/S0140-

6736(22)01200-4.

- [3] ANWANWAN D, SINGH SK, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.
- [4] QUAN H, SHI L, CHEN J, et al. Research progress of tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. Anti Tumor Pharm, 2023, 13(2): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.03.
- [5] WANG WQ, GAO ZH, YIN CJ. A methodological study of traditional Chinese medicine treatment of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(9): 2009-2015. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.003.
- [6] WANG ZY, GAO L, HU SP, et al. Discussion on tumor immune microenvironment and the application of traditional Chinese medicine based on the theory of "healthy and evil Qi"[J]. Mod Chin Clin Med, 2023, 30(6): 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2023.06.016.
- [7] CAI X, YU LH, LIU XL, et al. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2022 edition)[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(4): 351-354. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.004.015.
- [8] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunoediting: From

- immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998. DOI: 10.1038/ni1102-991.
- [9] WANG P, QIU JN, WANG ZX, et al. Research advances in tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma microenvironment[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(5): 1212-1218. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.033.
- 汪鹏, 仇建南, 王忠夏, 等. 肝癌微环境中肿瘤相关巨噬细胞的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1212-1218. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.033.
- [10] MIRLEKAR B. Tumor promoting roles of IL-10, TGF- β , IL-4, and IL-35: Its implications in cancer immunotherapy[J]. *SAGE Open Med*, 2022, 10: 20503121211069012. DOI: 10.1177/20503121211069012.
- [11] WANG D, YANG L, YUE DL, et al. Macrophage-derived CCL22 promotes an immunosuppressive tumor microenvironment via IL-8 in malignant pleural effusion[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 244-253. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.03.040.
- [12] ZHANG H, LIU L, LIU JB, et al. Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 58. DOI: 10.1186/s12943-023-01725-x.
- [13] ZHANG QW, LIU L, GONG CY, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: A meta-analysis of the literature[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50946. DOI: 10.1371/journal.pone.0050946.
- [14] LAN YT, FAN XP, FAN YC, et al. Change in the Treg/Th17 cell imbalance in hepatocellular carcinoma patients and its clinical value[J]. *Medicine*, 2017, 96(32): e7704. DOI: 10.1097/MD.00000000000007704.
- [15] YU SZ, WANG Y, HOU J, et al. Tumor-infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma: Tregs is correlated with poor overall survival[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231003. DOI: 10.1371/journal.pone.0231003.
- [16] AJITH A, MERIMI M, ARKI MK, et al. Immune regulation and therapeutic application of T regulatory cells in liver diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1371089. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1371089.
- [17] CHEN X, DU Y, HU QQ, et al. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3): 245-249. DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.008.
- [18] HOECHST B, ORMANDY LA, BALLMAIER M, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4⁺CD25⁺Foxp3(+) T cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 234-243. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.020.
- [19] ZHANG XY, FU X, LI TY, et al. The prognostic value of myeloid derived suppressor cell level in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225327. DOI: 10.1371/journal.pone.0225327.
- [20] LU LC, CHANG CJ, HSU CH. Targeting myeloid-derived suppressor cells in the treatment of hepatocellular carcinoma: Current state and future perspectives[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2019, 6: 71-84. DOI: 10.2147/JHC.S159693.
- [21] HOECHST B, VOIGTLAENDER T, ORMANDY L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 799-807. DOI: 10.1002/hep.23054.
- [22] WU Y, KUANG DM, PAN WD, et al. Monocyte/macrophage-elicited natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma is mediated by CD48/2B4 interactions[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1107-1116. DOI: 10.1002/hep.26192.
- [23] EASOM NJW, STEGMANN KA, SWADLING L, et al. IL-15 overcomes hepatocellular carcinoma-induced NK cell dysfunction[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01009.
- [24] YU LH, LIU XL, WANG XH, et al. TIGIT⁺ TIM-3⁺ NK cells are correlated with NK cell exhaustion and disease progression in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Oncimmunology*, 2021, 10(1): 1942673. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1942673.
- [25] LUO QZ, LUO WG, ZHU Q, et al. Tumor-derived soluble MICA obstructs the NKG2D pathway to restrain NK cytotoxicity[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 118-128. DOI: 10.14336/AD.2019.1017.
- [26] XU XZ, TAN YL, QIAN Y, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(2): e13923. DOI: 10.1097/MD.00000000000013923.
- [27] JIANG WQ, HE YJ, HE WG, et al. Exhausted CD8⁺T cells in the tumor immune microenvironment: New pathways to therapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 622509. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622509.
- [28] ZHENG CH, ZHENG LT, YOO JK, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1342-1356. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.035.
- [29] WANG S, WANG R, XU N, et al. SUL2B1-CS-DOCK2 axis regulates effector T-cell exhaustion in HCC microenvironment[J]. *Hepatology*, 2023, 78(4): 1064-1078. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000025.
- [30] PU J, XU ZM, NIAN JH, et al. M2 macrophage-derived extracellular vesicles facilitate CD8⁺T cell exhaustion in hepatocellular carcinoma via the miR-21-5p/YOD1/YAP/ β -catenin pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 182. DOI: 10.1038/s41420-021-00556-3.
- [31] ROBERTS EW, BROZ ML, BINNEWIES M, et al. Critical role for CD103⁺/CD141⁺ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 324-336. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.003.
- [32] DU Y, CHEN X, LIN XQ, et al. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺ Tregs inhibit the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2665-2669. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.7.2665.
- [33] ZHOU GY, SPRENGERS D, BOOR PPC, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4): 1107-1119. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.017.
- [34] LIU XY, CAO MD, LAN Y, et al. Effects of sinomenine on α 7nAChR-involved M2 polarization of macrophages and TAM polarization in hepatoma ascitic tumor mouse model[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, 33(12): 1645-1653. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.12.008.
- 刘新迎, 曹敏蝶, 蓝燕, 等. 青藤碱对 α 7nAChR 参与的巨噬细胞 M2 极化和小鼠肝癌 TAM 极化的干预作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(12): 1645-1653. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.12.008.
- [35] SU Q, CHEN HR, LU J, et al. Experimental study of Corydalis saxicola total alkaloids inhibiting M2-type macrophages against mice liver cancer[J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(7): 1760-1765. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.031.
- 苏倩, 陈好然, 陆洁, 等. 岩黄连总生物碱抑制 M2 型巨噬细胞抗小鼠肝癌实验研究[J]. *中药材*, 2023, 46(7): 1760-1765. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.031.
- [36] HAN Z, LIU S, LIN HS, et al. Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085. DOI: 10.1007/s00262-019-02338-4.
- [37] ZHANG Y, DONG J, GUO B, et al. Effect of Sanjie tablet on macrophage polarization and MAPK/JNK signaling pathway in rats with liver cancer[J]. *Chin J Anat*, 2023, 46(5): 406-410, 439. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2023.05.008.
- 张远, 董晶, 国滨, 等. 散结片对肝癌大鼠巨噬细胞极化及 MAPK/JNK 信号通路的作用机制[J]. *解剖学杂志*, 2023, 46(5): 406-410, 439. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2023.05.008.
- [38] PENG L, ZHANG X, ZUO AX, et al. Polysaccharides from aconitum brachypodium Diels ameliorate liver metastasis via regulating Treg cells[J]. *J Yunnan Univ Chin Med*, 2023, 46(4): 75-80. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.015.
- 彭磊, 张霞, 左爱学, 等. 雪上一枝蒿多糖调控调节性 T 细胞抑制肝癌肺

- 转移机制的研究[J]. 云南中医药大学学报, 2023, 46(4): 75-80. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.015.
- [39] GAO JW, XU K, RAN R, et al. Impacts of solanine on tumor immune escape mediated by Treg cells in hepatocellular carcinoma[J]. China Mod Dr, 2021, 59(18): 35-38, 42, 193.
- 高聚伟, 徐凯, 冉冉, 等. 龙葵碱对肝癌Treg细胞介导的肿瘤免疫逃逸的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 35-38, 42, 193.
- [40] WU L, YANG FR, XING ML, et al. Multi-material basis and multi-mechanisms of the Dahuang Zhechong pill for regulating Treg/Th1 balance in hepatocellular carcinoma[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154055. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154055.
- [41] ZHANG LJ. Basic research on QHF compound's application in resisting immune escape of liver cancer by chemotactic Tregs cells [D]. Yichang: China Three Gorges University, 2021.
- 张丽瑾. QHF复方通过趋化Tregs细胞抗肝癌免疫逃逸的应用基础研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2021.
- [42] TIAN S, LIAO L, ZHOU Q, et al. Curcumin inhibits the growth of liver cancer by impairing myeloid-derived suppressor cells in murine tumor tissues[J]. Oncol Lett, 2021, 21(4): 286. DOI: 10.3892/ol.2021.12547.
- [43] NIE SC. Effect and mechanism of Jinmao Jiedu recipe on recruitment and differentiation of marrow-derived inhibitory cells induced by hepatic stellate cells[D]. Shanghai: Naval Medical University, 2023.
- 聂妹常. 金解毒方对肝星状细胞诱导的髓源性抑制细胞募集和分化的影响及机制探究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
- [44] XIE YJ, ZHANG Y, WEI XH, 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. DOI: 10.3389/fphar.2020.00016.
- [45] FENG XY, CHEN BC, LI JC, et al. Gansui-Banxia Decoction extraction inhibits MDSCs accumulation via AKT/STAT3/ERK signaling pathways to regulate antitumor immunity in C57bl/6 mice[J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153779. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153779.
- [46] XIE X, SHEN W, ZHOU YR, et al. Characterization of a polysaccharide from Eupolyphaga sinensis walker and its effective antitumor activity via lymphocyte activation[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 31-42. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.120.
- [47] SONG AP, DING TT, WEI N, et al. Schisandrin B induces HepG2 cells pyroptosis by activating NK cells mediated anti-tumor immunity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 472: 116574. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116574.
- [48] FU R, YU FJ, WU WQ, et al. Bufalin enhances the killing efficacy of NK cells against hepatocellular carcinoma by inhibiting MICA shedding[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108195. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108195.
- [49] WANG H, QI XZ, JIA WT, et al. The immunoregulatory effect of aconite treatment on H22 tumor-bearing mice via modulating adaptive immunity and natural killer-related immunity[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 1481114. DOI: 10.1155/2023/1481114.
- [50] YUAN Q, YAO F, LIU M, et al. Study of the mechanism of improving NK cell activity in the immunosuppressive microenvironment of hepatocellular carcinoma by Yupingfeng powder through STAT3[J]. J Nantong Univ Med Sci, 2023, 43(3): 211-215. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2023.03.003.
- 袁琴, 姚霏, 刘敏, 等. 玉屏风散通过STAT3改善肝细胞肝癌免疫抑制微环境中NK细胞活性的机制研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2023, 43(3): 211-215. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2023.03.003.
- [51] LI M, JIANG CZ, CHEN JT, et al. Formononetin enhances the antitumor effect of H22 hepatoma transplanted mice[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2023, 39(12): 1063-1068. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmmi.009768.
- 李汭, 蒋承志, 陈建婷, 等. 芒柄花黄素对小鼠H22肝癌移植瘤的抗肿瘤作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(12): 1063-1068. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmmi.009768.
- [52] GUO DF, ZHANG M, ZHANG XD, et al. Experimental observation of pectolarigenin in promoting CD8⁺ T cell infiltration in mice bearing hepatocellular carcinoma[J/CD]. Pract J Organ Transplant Electron Version, 2022, 10(4): 347-352. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.011.
- 郭丹凤, 张铭, 张笑丹, 等. 柳穿鱼黄素促进肝癌小鼠肿瘤中CD8⁺T细胞浸润的实验性观察[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(4): 347-352. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.011.
- [53] GAO M, ZHANG DJ, JIANG CH, et al. Paeoniflorin inhibits hepatocellular carcinoma growth by reducing PD-L1 expression[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115317. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115317.
- [54] MA XJ, LIU B, WANG L, et al. Modified Danggui Beimu Kushen pills inhibit tumor growth and regulates T cell subsets in H22 hepatocellular carcinoma-bearing mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(12): 87-96. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232224.
- 马晓洁, 刘彝, 王磊, 等. 加味当归贝母苦参丸对H22肝癌荷瘤小鼠抑瘤及T细胞免疫调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 87-96. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232224.
- [55] YAN FN, WANG XH, XIE YQ, et al. Yangyin Fuzheng Jiedu Prescription exerts anti-tumor immunity in hepatocellular carcinoma by alleviating exhausted T cells[J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153722. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153722.
- [56] YU YT, NADIREMU XKLT, LU YQ, et al. Immunotherapeutic effect of dendritic cell vaccine assisted by Glycyrrhiza in flata polysaccharides in H22 hepatoma-bearing mice[J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(1): 35-41. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.01.06.
- 俞永婷, 娜迪热木·肖克拉提, 卢泳强, 等. 胀果甘草多糖佐助的树突状细胞疫苗对H22肝癌荷瘤小鼠的免疫治疗作用[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1): 35-41. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.01.06.
- [57] ZHANG ML, CHEN YP, WANG Q, et al. Lycium barbarum L. polysaccharide LBP3 exerts the anti-tumor effect through enhancing the function of tumor-associated dendritic cells via inhibiting IRE1 α -XBP1 pathway of ER stress[J]. J Funct Foods, 2024, 112: 105950. DOI: 10.1016/j.jff.2023.105950.
- [58] WU YN, LI X, ZHANG D, et al. Influence of beilong Ruangan Decoction on proliferation of peripheral blood dendritic cells from HBV related hepatocellular carcinoma patients[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(3): 646-649, 673. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.060.
- 伍玉南, 李秀, 张冬, 等. 鳖龙软肝汤含药血浆对HBV相关性肝癌患者外周血树突状细胞增殖的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3): 646-649, 673. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.060.
- [59] YAO F, YUAN Q, SONG XD, 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. DOI: 10.1155/2020/1263053.

收稿日期: 2024-05-30; 录用日期: 2024-07-17

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LONG LJ, WANG ZY, ZHAO YL, et al. Research advances in traditional Chinese medicine for the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating immune cells[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 349-358.

龙丽娟, 王宗玉, 赵雅丽, 等. 中药调控免疫细胞治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 349-358.