

中医药调控免疫逃逸改善消化道肿瘤的机制研究进展

刘鹏鹏¹, 康莉¹, 毛成丹¹, 袁学玲¹, 舒劲^{2*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 消化道恶性肿瘤(GT),主要包括喉癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、肝细胞癌、胆管癌、结直肠癌等。目前,GT发病率与死亡率均较高。肿瘤免疫逃逸是癌症发展和治疗失败的重要原因之一,也是当前肿瘤免疫治疗研究的主要方向,中医药在治疗GT改善全身症状方面具有一定的作用,尤其在调节免疫逃逸机制方面也表现出潜在的优势。该文详细阐述了GT免疫逃逸机制并系统综述了中药单体或复方通过作用于抗程序性死亡受体-1(PD-1)与其配体1(PD-L1)等关键免疫检查点;降低髓源性抑制细胞(MDSCs)比例,促进M1型巨噬细胞极化,激活效应免疫细胞,增强细胞毒性T淋巴细胞(CD8⁺T)募集和 γ 干扰素(IFN- γ)分泌,增强自然杀伤细胞(NK)杀伤活性,减少叉头框蛋白P3(FoxP3⁺)调节T细胞(Treg)浸润;重塑肿瘤微环境(TME),如改善免疫抑制性因子、促进血管正常化、调节肠道菌群,主要涉及调节TME、增强抗原呈递、抑制免疫检查点分子、调节细胞网络因子和代谢产物等方面增强机体免疫功能,从而抑制GT免疫逃逸。对近年来中药调控免疫逃逸干预GT的研究成果进行补充总结与反思,以期对中医药从经验性用药转变为基于免疫调控的精准治疗,降低耐药性、增强治疗效果提供帮助。

[关键词] 消化道肿瘤;免疫逃逸;中药单体;中药复方;作用机制

[中图分类号] R57;R285;R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0282-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250817

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250728.1109.001>

[网络出版日期] 2025-07-28 13:23:11 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Regulates Immune Escape to Ameliorate Gastrointestinal Tumors: A Review

LIU Pengpeng¹, KANG Li¹, MAO Chengdan¹, YUAN Xueling¹, SHU Jin^{2*}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Malignant gastrointestinal tumors (GT) mainly include laryngeal cancer, esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, bile duct cancer, and colorectal cancer. At present, the morbidity and mortality of GT are high. Tumor immune escape is one of the key reasons for cancer development and treatment failure, and it is also the main direction of current tumor immunotherapy research. Traditional Chinese medicine (TCM) plays a role in treating GT and alleviating systemic symptoms, especially showing potential advantages in regulating the immune escape mechanism. This article elaborates on the immune escape mechanism of GT and systematically reviews that TCM active components or compound prescriptions act on key immune checkpoints such as programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) to reduce the proportion of marrow-derived suppressor cells (MDSCs), promote the polarization of M1 macrophages, activate effector immune cells, enhance CD8⁺T cell recruitment and interferon (IFN)- γ secretion, enhance the killing activity of natural killers (NKs), and reduce foxhead box protein P3 (FoxP3⁺)-positive regulatory T (Treg) cell infiltration. TCM active components or compound prescriptions can remodel the tumor microenvironment (TME), such as improving immunosuppressive factors, promoting vascular normalization, and regulating intestinal microbiota. Through the regulation of TME, enhancement of antigen presentation,

[收稿日期] 2025-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060860);甘肃省中医药管理局重点项目(GZKZ-2022-2);甘肃省教育厅优秀研究生“创新之星”项目(2025CXZX-926)

[第一作者] 刘鹏鹏,在读硕士,从事消化系统疾病的中医药防治研究,E-mail:p17861173919@163.com

[通信作者] *舒劲,主任医师,教授,博士生导师,从事消化系统疾病的中医药防治研究,E-mail:1605786639@qq.com

inhibition of immune checkpoint molecules, regulation of cellular network factors and metabolites, etc., TCM active components or compound prescriptions enhance the immune function, thereby inhibiting the immune escape of GT. This paper summarizes and reflects on the research results of TCM in regulating immune escape to treat GT in recent years, aiming to help transform TCM from empirical medication to precision treatment based on immune regulation, reduce drug resistance and enhance treatment effect.

[Keywords] gastrointestinal tumor; immune escape; traditional Chinese medicine (TCM) active component; TCM compound prescription; mechanism of action

消化道恶性肿瘤(GT),主要包括喉癌、食管癌、胃癌(GC)、胰腺癌、肝细胞癌(HCC)、胆管癌、结直肠癌(CRC)等^[1]。GT合计占全球癌症的1/4,预计到2050年,CRC和HCC将分别成为中国发病和死亡的主要癌症类型^[2]。中医学对GT尚无统一命名,但根据其临床表现特点等,归属为“癌瘤”“积聚”“伏梁”“脏毒”“肠风”“肠癖”等范畴^[3-4]。经过多年探索与发展,对于GT的诊断与治疗已取得了实质性的进展,但如何更有效合理的治疗GT仍面临诸多问题亟待解决。肿瘤免疫治疗目前已成为癌症治疗的关键手段之一,处于快速发展与深度优化阶段。肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞为了在体内存活和增殖,从而通过多种机制逃避免疫系统的识别和攻击^[5]。肿瘤免疫逃逸是癌症发展和治疗失败的重要原因之一,也是当前肿瘤免疫治疗研究的主要方向。中医药在治疗GT改善全身症状方面具有一定的作用,尤其在调节免疫逃逸机制方面也表现出潜在的优势。中医药可通过调节肿瘤微环境(TME)、增强抗原呈递、抑制免疫检查点分子、调节细胞网络因子和代谢产物等方面增强机体免疫功能,从而抑制肿瘤免疫逃逸^[6-7]。因此,该文就中医药通过免疫逃逸机制治疗GT相关的体内外研究,总结其研究进展,为进一步研究、开发及临床应用提供理论参考。

1 GT免疫逃逸机制概述

1.1 免疫逃逸的定义 癌症免疫编辑是指免疫系统的双重作用,既是外源性肿瘤抑制因子,也是肿瘤生长和进展的促进因子,通过肿瘤细胞、免疫细胞之间的不断相互作用,在3个连续阶段中发挥作用——消除、平衡和逃逸^[8]。免疫逃逸是指肿瘤细胞为了在体内存活和增殖,从而通过多种机制逃避免疫系统的识别和攻击。

1.2 GT免疫逃逸的核心机制

1.2.1 抗原呈递缺陷 抗原呈递缺陷的机制之一是主要组织相容性复合体(MHC)分子表达下调,其中主要组织相容性复合体I类分子(MHC I)的抗原呈递始于内源性蛋白泛素化,将蛋白酶体片段化成肽,然后肽通过与抗原加工相关的转运蛋白(TAP1/TAP2)从胞质溶胶转移到内质网(ER),并通过ER氨肽酶(ERAP)进一步加工,经过分子相互作用、折叠和组装、稳定MHC I复合物,接着MHC I复合物通过高尔基体到达细胞表面,抗原呈递给CD8阳性细胞毒性T淋巴细胞(CD8⁺ T)。CD8⁺ T细胞能够识别合成异常蛋白质的病理细胞,如表达突变蛋白质的癌症^[9]。为了逃避免疫系统的识别和攻击,肿瘤细胞通过下调MHC分子表达,减少抗原呈递^[10]。这不仅会损害自然免疫反应控制癌症的能力,还会阻碍免疫检查点阻断(ICB)治疗,如抗程序性死亡受体-1(PD-1)与其配体1(PD-L1),避免免疫疗法重新激活抗肿瘤

CD8⁺ T细胞。在对EB病毒(EBV)感染相关的胃恶性肿瘤的研究中,发现EBV编码的微小RNA(microRNA)降低了MHC-I分子的抗原呈递功能,从而使EBV感染的细胞能够逃避免疫细胞的杀伤作用^[11]。另外,肿瘤细胞也可通过基因突变或表观遗传修饰,丢失或改变肿瘤特异性抗原,逃避免疫系统的识别^[12]。

1.2.2 免疫抑制微环境 CD8⁺ T细胞、CD4阳性辅助性T淋巴细胞(CD4⁺ T)和自然杀伤(NK)细胞共同作用以维持免疫监视,而TME中存在大量免疫抑制细胞,如调节性T细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),他们通过分泌抑制性细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-10等抑制效应T细胞的功能。

MDSCs是一组异质性的未成熟髓系细胞,研究表明,肿瘤来源的细胞因子,如IL-6、IL-1 β ,在HCC临床前模型中诱导MDSC积累^[13],而MDSC可上调血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 和精氨酸酶的分泌,积累的MDSC会损害效应T细胞功能,降低NK细胞的细胞增殖抑制作用,并扩大免疫检查点信号传导,从而减弱先天性和适应性免疫反应。此外,MDSC的高度浸润能够促进幼稚T细胞转化为Treg细胞。

Treg细胞的生理作用是抑制过度的免疫反应以维持体内平衡和自身免疫耐受。白细胞介素-2受体 α 亚基(CD25)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)是调节T细胞(Treg)功能的关键分子特征,Treg细胞通过表面分子CTLA-4与抗原呈递细胞(APC)结合,抑制其共刺激信号如抗原分化簇80(CD80)/分化簇86(CD86),从而阻止效应T细胞的激活^[14]。叉头框蛋白P3(FoxP3⁺)Treg是表达转录因子FoxP3的Treg细胞亚群^[15]。一项Meta分析结果显示,在HCC与GC中高密度FoxP3⁺ T细胞与患者生存率差和肿瘤高复发率相关^[16]。此外,Treg细胞通过分泌IL-10、TGF- β 等,抑制效应T细胞的增殖和功能。HAN等^[17]研究表明Tregs在食管鳞状细胞癌(ESCC)患者TME中的IL-32表达最高,并且该表达与FoxP3呈正相关,可能促进肿瘤进展。Treg细胞可通过高表达CD25,竞争性消耗局部微环境中的IL-2,导致效应T细胞因缺乏IL-2而无法增殖和存活^[18]。减少TME中Treg细胞的数量或降低Treg细胞的活性,同时防止其重编程,有助于促进机体的抗肿瘤免疫反应。

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是TME免疫细胞的主要组成部分。TAMs在促进肿瘤发展、侵袭、转移、免疫抑制等方面发挥着重要作用,TAMs主要来自循环炎症性单核细胞^[19],通过分泌趋化因子C-C基序趋化因子配体2(CCL2)、C-C基序趋化因子配体5(CCL5)和细胞因子集落刺激因子1

(CSF1)等来募集 Tregs,抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应,并中断免疫细胞相互作用,从而形成免疫抑制微环境。TAMs 主要具有 TME 中 M2 样巨噬细胞的表型,是免疫抑制性 TME 形成的重要因素。研究证明,源自 M2 巨噬细胞的外泌体 miR-155-5p 可通过其对 ZC3H12B 蛋白介导的 IL-6 稳定性的影响来加速 CRC 的发生和发展。另外, TAMs 产生 IL-10 可以通过减少 CD8 蛋白和 T 细胞受体的共定位来抑制 CD8⁺ T 细胞活化^[20],且 TAMs 通过代谢重编程产生大量乳酸、精氨酸酶等代谢产物,抑制 T 细胞和 NK 细胞功能^[21]。

1.2.3 免疫检查点分子 近年来,基于 ICB 的免疫疗法已成为癌症治疗的新支柱。其中,抗程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)和抗 CTLA-4 单克隆抗体的单一或联合使用目前广泛应用于临床。淋巴细胞活化基因 3(LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域-3(TIM-3)及具有免疫球蛋白和基于酪氨酸的抑制基序(ITIM)结构域(TIGIT)的 T 细胞免疫受体构成了第二波免疫治疗靶点,在治疗肿瘤方面显示出巨大的前景。

在免疫检查点通路中,PD-1/PD-L1 信号通路是最具代表性的存在。PD-1 作为 CD28 家族成员之一,广泛分布于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞等免疫细胞表面。尤其在外周组织活化的 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞与 B 细胞中,PD-1 的表达更为显著。而 PD-L1 作为 PD-1 的配体,表达于抗原呈递细胞和各类组织细胞(包含癌细胞)中^[22]。PD-L1 与 PD-1 结合后,PD-1 细胞质区域的酪氨酸残基发生磷酸化,募集并激活含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)。随后,募集的 SHP-2 介导 T 细胞抗原受体(TCR)相关 CD3 和 Zeta 链相关蛋白激酶 70(ZAP-70)信号体的去磷酸化,同时抑制 CD28 共刺激信号,其中磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路也受到抑制,进一步减弱了下游 TCR 信号强度,抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖、减少细胞因子的产生和增强 CD8⁺ T 细胞的耗竭来负向调节免疫反应^[23-25]。另有研究数据表明,PD-L1 的表达与 TAMs 的浸润呈正相关,而 PD-1 高水平表达的患者预后更差^[26]。目前,PD-1/PD-L1 阻断治疗已成为免疫治疗的主要支柱^[27]。

CTLA-4 主要表达于 T 细胞表面,尤其是在 Tregs 和活化的效应 T 细胞上。CTLA-4 的配体是 CD80 和 CD86,这些配体主要表达于 APC,如 DC 和巨噬细胞上。CTLA-4 与 CD28 竞争结合 CD80/CD86,且亲和力更高,因此抑制了 CD28 介导的共刺激信号,导致 T 细胞激活受阻^[28]。LAG-3、TIM-3 和 TIGIT 这 3 种 ICP 的结构不同,但他们的生物学功能相似,即诱导免疫细胞耗竭和介导免疫抑制。LAG-3 可以负向调节 T 细胞的功能,介导 APC 中的双向信号转导。可以增强 Treg 活性,并且与 DC 上的主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC II)结合,抑制 DC 的成熟和功能,为肿瘤细胞实现免疫逃逸创造条件^[29]。TIM-3 附着到其配体后可抑制 T 细胞活化和干扰素- γ (IFN- γ)产生,在 TAMs 上表达,促进 M2 型极化,抑制抗肿瘤免疫^[30]。TIM-3 阻断可减少肿瘤浸润

TIM-3⁺、CD8⁺ T 细胞中半乳糖凝集素-9(Gal-9)驱动 T 细胞凋亡,并抑制小鼠的肿瘤生长,并且阻断也增强了环磷酸腺苷治疗小鼠肿瘤的治疗效果^[31]。TIGIT 会诱导 T 细胞受体 α 链(TCR- α)链和构成 TCR 复合物的分子下调,通过直接作用于 TCR 表达本身来抑制 CD8⁺ T 细胞增殖和活化^[32]。其次, TIGIT 与 DC 的结合诱导 APC 上的分化簇 155(CD155)磷酸化并触发信号级联反应,促进耐受性 DC 的产生,IL-12 的产生减少,IL-10 的产生增加,间接抑制 T 细胞^[33]。

综上所述,这些免疫检查点在肿瘤微环境中的 T 细胞上高表达,导致 T 细胞耗竭,抑制 NK 细胞的功能,抑制其抗肿瘤活性。并且,通过各自的信号通路抑制 T 细胞的 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子的产生,促进 TME 中免疫抑制细胞 Tregs、MDSCs 的聚集和功能,削弱抗肿瘤免疫反应。这些免疫检查点分子在 T 细胞上常常共表达,协同作用导致更强的 T 细胞功能抑制。

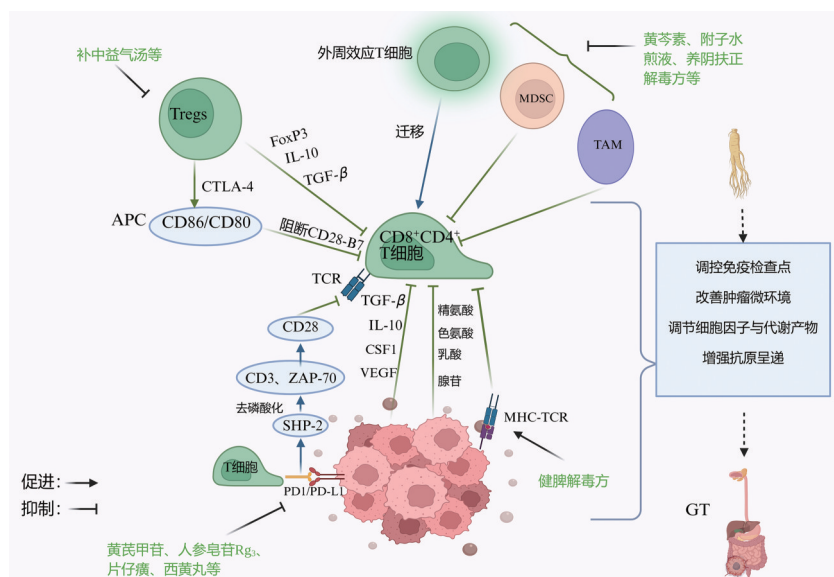
1.2.4 细胞因子与代谢产物 细胞因子是免疫系统中的重要信号分子,他们在 TME 中既可以促进抗肿瘤免疫反应,也可以被肿瘤细胞利用来逃避免疫监视。细胞因子可分为许多类别,包括 TNF、IL、淋巴因子、单因子、IFN、CSF 和 TGF 等。细胞因子刺激通过诱导抑制因子如 IL-10 和 TGF- β 的分泌,激活免疫抑制细胞,包括 Tregs 和 MDSCs,并且降低 NK 细胞的增殖抑制作用,抑制 DCs 和巨噬细胞的抗原呈递能力,激活细胞因子信号传导蛋白的细胞内抑制因子(SOCS),抑制 T 细胞的活化和增殖,并促进其凋亡,减少其对肿瘤细胞的杀伤作用^[34]。

肿瘤细胞通过改变代谢途径,产生大量代谢产物,这些代谢产物在肿瘤微环境中发挥免疫抑制作用,如色氨酸代谢产物、腺苷、乳酸等。肿瘤细胞通过吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)将色氨酸代谢为犬尿酸,抑制 T 细胞的增殖和功能,促进 Tregs 的分化。肿瘤细胞通过胞外-5'-核苷酸酶(CD73)和外核苷三磷酸二磷酸水解酶-1(CD39)将三磷酸腺苷(ATP)分解为腺苷,通过腺苷 A₂A 受体(A₂AR)抑制 T 细胞和 NK 细胞的活性,促进 Tregs 和 MDSCs 的免疫抑制功能^[35]。各种肿瘤类型上调糖酵解酶,包括己糖激酶 2(HK2),为这些细胞在 TME 内的代谢提供了竞争优势,例如,在 CRC 和 HCC 中,丙酮酸激酶 M2 亚型(PKM2)和 HK2 的异常表达会促进糖酵解,肿瘤细胞通过有氧糖酵解(Warburg 效应)产生大量乳酸,抑制 T 细胞和 NK 细胞的活性^[36]。另外,肿瘤细胞与 MDSC 通过精氨酸酶消耗精氨酸,抑制 T 细胞的增殖和功能,促进 TAMs 的免疫抑制功能^[37]。GT 免疫逃逸及中药干预作用机制见图 1。

2 中药调控免疫逃逸干预 GT

2.1 中药单体及单味药

2.1.1 皂苷类 黄芪甲苷 IV(AS-IV)是中药黄芪的化合物之一,通常用作黄芪的质量控制标志物,AS-IV 对肺癌、GC 和乳腺癌有抗癌作用。AS-IV 被认为具有免疫调节作用,通过刺激和增殖淋巴细胞来增强身体的免疫反应,增加免疫球蛋白的产生并改善整体免疫功能^[38]。作为 B7 共刺激分子(B7)/CD28 超家族的一员,B7-H3(又称 CD276)是一种 I 型



注: B7.1/B7.2 共刺激分子

图1 GT免疫逃逸及中药干预作用机制

Fig. 1 Mechanism of GT immune evasion and traditional Chinese medicine (TCM) intervention

跨膜糖蛋白,通过控制T细胞的共刺激和共抑制来调节免疫反应,在一些DC细胞、T细胞、NK细胞和B细胞上有表达,是近年来新发现的免疫检查点。一项荟萃分析表明,B7-H3过表达预测CRC患者的2年和6年生存率较差^[39]。WANG等^[40]发现AS-IV以剂量依赖性方式显著降低SW620细胞B7-H3蛋白水平。AS-IV处理后B7-H3的稳定性没有改变,并发现B7-H3 mRNA水平的降低是导致B7-H3蛋白水平降低的原因,AS-IV是上调微小RNA-29(miR-29c)抑制B7-H3的表达,进而影响免疫逃逸。MA等^[41]研究发现AS-IV可以抑制HCC小鼠模型IFN-γ诱导的PD-L1表达,通过miR-135b-5p/肌肽二肽酶1(CNDP1)轴减弱PD-L1介导的免疫抑制。另有研究在体外模型(CT26 CRC细胞)中发现,AS-IV抑制CT26细胞增殖,剂量依赖性地诱导细胞凋亡,显著降低M2巨噬细胞,增加M1巨噬细胞^[42]。在体内模型(皮下注射CT26细胞的小鼠模型)中发现AS-IV和检查点抑制剂抗程序性死亡受体1抗体(aPD-1)的组合通过抑制肿瘤生长和增加T细胞浸润表现出协同抗肿瘤作用。

人参皂苷Rg₃是从中药人参中提取的一种四环三萜皂苷,在抗肿瘤、免疫调节等方面发挥作用。干扰素基因刺激蛋白(STING)信号通路是免疫监视的信号级联反应,STING通路激活可逆转肿瘤先天免疫逃逸,而人参皂苷Rg₃阻断PD-L1以应对适应性免疫逃逸,STING激动剂环状二聚腺苷-3',5'-单磷酸(c-di-AMP)和人参皂苷Rg₃的组合协同抑制GC细胞(SGC-7901/DDP)的增殖和迁移,抑制血管生成,阻碍上皮间质转化(EMT),促进细胞凋亡,这种组合有效地逆转了GC细胞中的顺铂耐药^[43]。

2.1.2 多酚类 姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的天然酚类抗氧化剂,脂多糖(LPS)激活的Toll样受体4(TLR4)/核转录因子-κB(NF-κB)相关的炎症信号通路在促进人类癌症侵袭和转移方面起关键作用,导致CRC的生

存率低^[44]。SUN等^[45]研究表明姜黄素能够在LPS刺激的CT26细胞建立的缺氧和炎症环境中抑制缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)和PD-L1的表达,通过抑制TLR4/HIF-1α/PD-L1信号通路抑制肿瘤免疫逃逸。DENG等^[46]研究证明人参皂苷可抑制PD-1/PD-L1蛋白表达,姜黄素和人参皂苷的组合通过降低FoxP3⁺Tregs表达,协同抑制PD-L1和NF-κB的蛋白表达,改善HCC微环境中的免疫逃逸。

2.1.3 黄酮类 黄芩苷是从中药黄芩的干燥根中分离出来的一种黄酮类化合物,具有良好的抗肿瘤特性。SONG等^[47]研究表明,在CT26 CRC小鼠模型中,黄芩苷治疗可通过下调PD-L1表达和MDSCs的比例并且上调CD4⁺T和CD8⁺T细胞来改善肿瘤免疫抑制环境,从而提高抗肿瘤免疫力。黄芩素是黄芩的另一种黄酮类化合物,高树峰等^[48]在人喉癌细胞TU686中研究发现黄芩素可通过抑制分化簇47(CD47)细胞的表达,降低其与巨噬细胞上的同源受体信号调节蛋白α的结合,调节巨噬细胞的吞噬作用,避免肿瘤细胞实现免疫逃逸。LUO等^[49]研究表明中药枳实中提取的类黄酮化合物(FA)可抑制HepG2细胞中糖酵解和糖异生途径中限速酶的基因表达,以及葡萄糖代谢下游的PD-1/PD-L1途径,抑制免疫逃逸。

2.1.4 生物碱类 次乌头碱(HA)是中药乌头的活性成分,王芳等^[50]研究表明HA可以上调人GC细胞系BGC-823细胞上清中趋化因子C-X-C模体趋化因子配体2(CXCL2)、C-X-C模体趋化因子配体8(CXCL8)表达,增加NK细胞杀伤力,并剂量依赖性地上调环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cGAS)、STING蛋白表达,抑制GC细胞免疫逃逸。

2.1.5 单味药 WANG等^[51]通过中药附子水煎液对H22荷瘤小鼠模型治疗作用研究中发现附子给药组以显著的剂量依赖性方式增加血清TNF-α、IL-1β和IFN-γ水平,荷瘤小鼠外周T细胞的数量高于非肿瘤组,而大剂量附子治疗显著上

调了外周T细胞和NK细胞百分比。在外周血中,NK细胞表面受体自然杀伤细胞蛋白46(NKp46)、自然杀伤细胞集团2成员D(NKG2D)和TIGIT表达在荷瘤小鼠中显著上调,而高剂量附子治疗下调上述3种受体的表达,因此附子对HCC皮下荷瘤小鼠的治疗作用归因于附子的免疫调节作用,包括适应性免疫和NK介导的免疫。C-X-C序趋化因子配体17(CXCL17)是黏膜趋化因子配体,参与免疫稳态调节、肿瘤免疫反应等^[52]。韩超等^[53]发现延胡索可以通过下调EBV阳性GC SUN-719细胞中CXCL17表达,抑制GC细胞免疫逃逸过程,其机制可能与激活AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路下调PD-L1蛋白表达有关,进而抑制免疫逃逸。

目前中药单体通过调控免疫逃逸治疗GT的基础研究仍不足:作用靶点尚未完全明确,缺乏对免疫逃逸通路如PD-1/PD-L1、CTLA-4的直接调控证据,并且具体分子机制的上下游关系尚未厘清,难以精准设计联合治疗方案。与单克隆抗体如PD-1抑制剂相比,中药单体对免疫检查点的抑制强度较弱,单独使用难以显著逆转免疫逃逸,并且剂量-效应关系不明确,部分单体在体外有效,但体内需高剂量才能起效,可能引发毒性。中药/单体调控GT免疫逃逸作用,见增强出版附加材料。

2.2 中药复方 片仔癀(PZH)是一种中成药,具有清热解毒、凉血化瘀,消肿止痛之功效,由三七、麝香、牛黄、蛇胆等中药组成,许多研究表明,PZH在抗肿瘤方面具有一定的药理作用,如CRC、HCC、乳腺癌和骨肉瘤^[54]。信号转导和转录激活因子3(STAT3)是PD-L1的主要转录调节因子之一,其下游靶基因干扰素调节因子1(IRF1)也在PD-L1转录调控中起关键作用。CHEN等^[55]研究发现PZH处理降低了CRC CMT93和HCT116细胞中磷酸化(p)-STAT3、IRF1、IFN- γ 信号受体1(IFNGR1)和PD-L1的蛋白水平,表明PZH通过抑制IFNGR1-Janus激酶1(JAK1)-STAT3-IRF1信号传导抑制IFN- γ 诱导的PD-L1上调,避免免疫逃逸。LU等^[56]研究发现,PZH通过降低PD-L1的表达来增强T细胞介导的对CRC细胞的增殖抑制作用,PZH联合抗PD-1免疫疗法增强了抗肿瘤疗效并增加了CD8⁺T细胞浸润。另外,从医院采集组织和血液建立CRC患者来源类器官(CRC PDO)作为离体模型,准确再现CRC患者的组织特征。发现PZH抑制了CRC PDO肿瘤的发生,并增加了自体T细胞对PDO的细胞增殖抑制作用。

八珍汤由四君子汤与四物汤组成,主治气血两虚证。LU等^[57]经过实验验证八珍汤处理MC38荷瘤小鼠模型可以减少小鼠脾脏中耗竭的T细胞(CD4⁺PD-1⁺和CD8⁺PD-1⁺T细胞)数量,并上调IFN- γ 通过浸润和激活效应T细胞来引发抗肿瘤免疫反应,抑制CRC进展。

西黄丸,是由牛黄、麝香、乳香、没药组成的一种中成药,具有清热解毒,消肿散结之功效,在治疗乳腺癌、CRC和HCC等多种癌症方面显示出显著的疗效。WANG等^[58]实验验证发现,西黄丸给药组在H22 HCC小鼠模型中和HepG2肿瘤细胞中PD-L1、STAT3和p-STAT3蛋白的表达均显著降低,这表明西黄丸的抗肿瘤作用可能源于抑制STAT3磷酸

化,进而抑制下游PD-1和PD-L1蛋白的表达。另外,西黄丸可能对巨噬细胞标志物的表达产生影响,影响肿瘤微环境中M1型和M2型巨噬细胞之间的平衡,提高免疫监视能力。冯雪等^[59]通过西黄胶囊结合甲苯磺酸索拉非尼片对HCC患者临床疗效观察发现治疗后患者天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)等肝功能指标均改善,骨桥蛋白(OPN)、HIF-1 α 均下降,甲胎蛋白(AFP)水平显著降低,可见西黄胶囊结合甲苯磺酸索拉非尼片对于HCC患者临床疗效明确,不良反应率降低,可推广应用。

鳖甲煎丸由多种活血化瘀的中药组成,功可活血化瘀,软坚散结。TIAN等^[60]通过研究鳖甲煎丸给药对二乙基亚硝胺(DEN)诱导的HCC大鼠模型TME的影响发现,鳖甲煎丸给药干预后,HIF-1 α 、PD-L1的表达显著下调,表明鳖甲煎丸可以改善缺氧微环境。另外结果表明,鳖甲煎丸给药显著增加了肿瘤组织、脾脏和外周血中CD3⁺T、CD8⁺T细胞的比例,并降低了FoxP3 CD25⁺T细胞的比例,显著降低免疫抑制细胞因子(如TNF- α 、IL-6和IL-10)的表达,推测鳖甲煎丸通过改善缺氧免疫微环境来调节PD-L1,从而调节细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)、Tregs和免疫抑制因子以抑制PD-L1介导的免疫逃逸。

复方木鸡颗粒(MJF)由云芝提取物、山豆根、菟丝子、核桃楸皮组成,具有抑制AFP升高的作用,用于肝炎,肝硬化,HCC的治疗。ZHANG等^[61]通过对HCC模型的体内实验(H22荷瘤小鼠)和体外实验(HepG2细胞)发现,MJF上调转化生长因子- β_1 /果蝇抗背侧化蛋白同源物信号通路(TGF- β_1 /Smad)信号通路,通过增加TGF- β_1 、Smad3、p-Smad2和Smad4的相对表达,降低Smad7,降低免疫因子TNF- α 和IFN- γ ,减少细胞凋亡细胞因子(Fas),并且使用TGF- β_1 抑制剂LY364947处理HepG2细胞,发现该抑制剂抑制了TGF- β_1 /Smad信号通路,增加了层粘连蛋白亚基Alpha 4(LAMA4)、TNF- α 、IFN- γ 、Fas、FasL和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达,而MJF显著抑制了LY364947的上述作用,MJF保护免疫器官和肝功能,影响免疫和凋亡。

柴胡疏肝散为千古名方,组成有陈皮、柴胡、川芎、香附、枳壳、芍药、甘草,具有疏肝理气,活血止痛之功效。XING等^[62]研究了基于3个枢纽靶点的最小绝对收缩与选择算子联合Cox比例风险回归模型(LASSO-Cox)预后回归模型,分析了柴胡疏肝散的免疫作用,推测柴胡疏肝散可能调节肿瘤微环境中免疫相关因子的活性,逆转免疫逃逸,包括通过Akt1、MAPK3和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)增强免疫反应,协同索拉非尼治疗HCC。

养阴扶正解毒方(YFJP),由沙参、麦冬、白花蛇舌草、生黄芪、徐长卿、柴胡、苦参、白术组成,可养阴扶正、解毒散结,能有效改善HCC患者症状,XIE等^[63]研究发现,YFJP处理增加了HCC荷瘤小鼠CD8⁺T细胞中叉头框蛋白O1(FoxO1)信号通路的表达,FoxO1与多种免疫细胞的浸润水平呈正相关,与模型组相比,YFJP中剂量组显著增加肿瘤组织中CD8⁺T细胞的浸润,YFJP中剂量组和YFJP低剂量组CD8⁺

T细胞中与衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)的表达均显著降低,因此,YFJP可以改善T细胞耗竭和免疫抑制微环境。

健脾解毒方(JPJDF)由黄芪、白术、茯苓、人参、神曲、黄连、黄芩等中药组成,据临床研究,JPJDF联合化疗可有效降低毒性并提高治疗效果,使Ⅱ~Ⅲ期CRC化疗患者的平均生存时间延长5~6个月^[64]。研究证明JPJDF和5-氟尿嘧啶的组合有效逆转了人类CRC细胞系HCT8的耐药性^[65]。CHANG等^[66]研究表明,JPJDF下调了氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导结肠炎相关CRC小鼠模型的色氨酸代谢,其中包括犬尿氨酸、吲哚-3-乙醛、3-甲基吲哚等,并发现JPJDF通过调节肠道菌群来抑制色氨酸代谢并降低芳香烃受体(AhR)和M2型TAMs的活性,从而发挥免疫调节作用并抑制CRC发展。

葛根苓连汤(GQD)由葛根、黄芩、黄连、甘草组成,可解表清里。研究表明,GQD和抗小鼠PD-1联合治疗显著增加了CT26荷瘤小鼠CRC外周血和肿瘤组织中CD8⁺T细胞的比例和IFN- γ 的表达,下调了PD-1并增加了IL-2水平,表明GQD与基于PD-1阻断的免疫疗法的应用可以成为微卫星稳定型(MSS)CRC患者的一种新型治疗策略^[67]。另有研究表明,GQD提取物和伊立替康(CPT-11)的联合治疗降低了CT-26 CRC小鼠Tregs表达,同时增加了DC成熟标志物分化簇40(CD40)、CD80和CD86的表达,增强抗肿瘤免疫反应^[68]。另外,GQD提取物可下调CT-26细胞的葡萄糖摄取量和细胞活力,破坏癌细胞糖酵解,并且通过调节细胞因子水平和促进结肠组织中巨噬细胞从M1极化到M2来减轻肠道损伤。

补中益气汤(BJIKT),由黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、人参、甘草、当归组成,功可补中益气,升阳举陷。CHUN等^[69]研究表明,BJIKT和抗PD-L1抗体的组合通过调节MC38 CRC模型中的CTLs激活来增强CTL依赖性抗肿瘤免疫反应,上调了IL-4、IFN- γ 和TNF- α 水平,下调了TGF- β_1 和IL-10,增强CD3⁺T、CD8⁺T细胞浸润,减少了MDSCs的数量,重塑免疫抑制性肿瘤微环境。KIM等^[70]通过转录组学分析表明,BJIKT在B细胞、巨噬细胞和树突状细胞中显著上调IFN- γ 、TNF- α 和炎症通路,重建网络和细胞因子分析确定IL-1 β 、IL-6、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 β)、C-X-C基序趋化因子配体9(CXCL9)、C-X-C基序趋化因子配体10(CXCL10)和TNF- α 是受BJIKT影响的关键细胞因子,在激活和募集各种免疫细胞中起关键作用。

玉屏风颗粒(YPF)由黄芪、防风、炒白术组成,在临床用于治疗HCC中,YPF的抗肿瘤特性可以提高生活质量、减少恶性肿瘤并增强免疫力^[71]。胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一种多效性细胞因子,通过其受体TSLPR激活DC,TSLP激活的DC引发Ⅱ型辅助性T细胞(Th2)细胞分化,肿瘤坏死因子超家族成员4(OX40L)是共刺激受体OX40的配体,直接受TSLP的调节,Th2反应介导的TSLP/OX40L信号通路参与人体炎症和免疫系统^[72]。研究表明,在HCC原位小鼠模型中YPF降低了DC中TSLP、TSLPR、OX40L的表达,并减少了T细胞向Th2细胞的分化,增加了

DC中CD80、CD86和MHC-Ⅱ的表达^[73]。因此,YPF改善HCC TME免疫抑制作用的机制与DC介导的TSLP-OX40L信号通路有关。

目前中药复方通过调控免疫逃逸治疗GT的基础研究仍存在以下问题:中药复方所含药物活性成分复杂,各成分如何协同调控PD-1/PD-L1、Tregs细胞等免疫逃逸关键靶点尚不明确;复方中起主要免疫调节作用的成分可能仅占少数,如黄芪多糖、人参皂苷等,但其他成分如鞣质、纤维素等是否必要尚无定论;口服复方经肠道菌群代谢后,活性成分可能发生转化,如黄芩苷转化为黄芩素^[74],但体内真实作用形式研究不足;复方可能通过下调Treg细胞增强PD-1抑制剂疗效,但最佳配伍比例、用药时序缺乏数据支持;多数复方研究使用小鼠移植瘤模型,无法模拟人类GT的免疫微环境异质性,如胃癌的EBV阳性/阴性亚型;复方在动物实验中有效剂量难以直接转化到人体,且煎煮方式影响成分溶出。中药复方调控GT免疫逃逸作用,见增强出版附加材料。

3 小结与展望

免疫逃逸概念源于免疫监视假说,随着分子免疫学的发展逐步完善,其核心是肿瘤细胞通过主动或被动机制逃避免疫清除。这一理论的建立不仅解释了肿瘤的免疫耐受现象,更催生了革命性的免疫治疗策略,成为现代肿瘤学的重要基石。中医药在调控免疫逃逸治疗消化道肿瘤方面具有独特优势,主要体现在多靶点调控、减毒增效、整体调节等方面:中药单体或复方可同步作用于PD-1/PD-L1、CTLA-4、IDO等关键免疫检查点,避免单靶点抑制剂的耐药性;调节免疫细胞功能,可降低MDSCs比例,促进M1型巨噬细胞极化,激活效应免疫细胞,增强CD8⁺T细胞募集和IFN- γ 分泌,增强NK细胞杀伤活性,减少FoxP3⁺Treg细胞浸润;重塑TME,如改善免疫抑制性因子、促进血管正常化、调节肠道菌群等;PD-1/PD-L1单抗等免疫检查点抑制剂易引发免疫相关不良反应,而中医药可通过抗炎、调节肠道菌群等缓解症状;并且中医药与免疫检查点抑制剂、化疗联用可显著延长生存期,并且通过持续调节免疫记忆,降低癌症术后复发风险。

尽管目前中医药在通过调控免疫逃逸治疗GT方面显示出了一定潜力,但仍存在诸多不足。首先,目前中药单体及复方对GT免疫逃逸免疫检查点分子的研究仍侧重于PD-1/PD-L1信号通路,其他免疫检查点分子如CTLA-4、LAG-3、TIM-3等的研究较为不足。在GT中,抗PD-1/PD-L1抗体已被批准用于晚期GC、食管癌和微卫星高度不稳定(MSI-H)伴错配修复缺陷(dMMR)的结直肠癌。但现有挑战是部分患者对单药治疗无反应,即原发性耐药,部分患者初始有效后出现耐药,即获得性耐药。抗CTLA-4抗体与抗PD-1/PD-L1抗体联合使用,显示出协同抗肿瘤效果,可增强免疫治疗的疗效。另外,中药联合抗PD-1/PD-L1抗体也可起到减毒增效的作用,所以多种免疫检查点抑制剂联合使用或与中药联合使用,协同增效、降低耐药性是未来的主要方向。其次,部分中药单体和复方的具体靶点未明确,部分基础研究表明虽能下调PD-L1,但关键活性成分及作用通路,如是否通过miRNA调控等尚未完全解析。针对上述中医药通过调控免

疫逃逸治疗 GT 存在的局限性,今后在该领域的研究中可以拓展和深化的有以下几方面。首先是机制深化:可利用单细胞测序、类器官模型评估中药的适应性调控能力,比如利用单细胞 RNA 测序揭示中医药干预后, TME 中免疫细胞亚群,如耗竭 T 细胞、TAMs、Tregs 的转录组变化,并详细解释肿瘤免疫逃逸的演化过程及不同通路之间对于免疫逃逸的交互作用。利用代谢组学、微生物组学揭示中药-肠道菌群-免疫轴的交互机制,如解析黄连素如何调节肠道菌群、胆汁酸代谢及免疫检查点 PD-L1 的级联效应。从 GC 或者 CRC 患者活检组织中构建类器官模型来测试中药单体或复方对类器官生长及免疫检查点的影响等。其次,临床研究设计升级:开展中西医结合 III 期多中心随机对照试验(RCT),以免疫相关无进展生存期(irPFS)为主要终点。建立中医证型如“脾胃虚证”“血瘀证”等与免疫分型如肿瘤突变负荷(TMB)、PD-L1 表达的关联模型,以期可以指导复方精准应用。如今人工智能(AI)技术相对成熟,可借助 AI 工具分析中医经典医案和现代药理数据,生成靶向免疫逃逸的最优中药药对配伍或组方。探索中药与 ICI 联合使用的最佳时机与剂量,比如先行中药治疗改善 TME,再序贯加入抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体,监测其对 GT 的治疗作用,以为临床更有效的用药提供经验。

综上所述,免疫逃逸机制在 GT 致病及治疗方面均发挥着重要的作用,中药单体及复方通过调控免疫检查点分子、调节 TME、增强抗原呈递、调节细胞网络因子与代谢产物等方面抑制肿瘤免疫逃逸。推动中医药从经验性用药转变为基于免疫调控的精准治疗,降低耐药性、增强治疗效果,最终建立中西医结合的新型 GT 免疫治疗模式,将有力推动中医药防治 GT 的发展。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] LI J, XU Q, HUANG Z J, et al. CircRNAs: A new target for the diagnosis and treatment of digestive system neoplasms[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 205.
- [2] ZHOU Y, SONG K, CHEN Y, et al. Burden of six major types of digestive system cancers globally and in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(16): 1957-1964.
- [3] 张彤, 刘建平, 许云, 等. 转移性结直肠癌中医诊疗指南[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 24-31.
ZHANG T, LIU J P, XU Y, et al. Guidelines for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(21): 24-31.
- [4] 周孜奕, 王宇立, 方志红. 现代中医医家对胃癌的病机认识及治法创新[J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(12): 184-188.
ZHOU Z Y, WANG Y L, FANG Z H. Modern traditional Chinese doctors' understanding of gastric cancer pathogenesis and innovative treatment approaches[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(12): 184-188.
- [5] DUTTA S, GANGULY A, CHATTERJEE K, et al. Targets of immune escape mechanisms in cancer: Basis for development and

- evolution of cancer immune checkpoint inhibitors[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(2): 218.
- [6] CHEN Y, FAN W, ZHAO Y, et al. Progress in the regulation of immune cells in the tumor microenvironment by bioactive compounds of traditional Chinese medicine[J]. *Molecules*, 2024, 29(10): 2374.
- [7] SUN K, WU L, WANG S, et al. Antitumor effects of Chinese herbal medicine compounds and their nano-formulations on regulating the immune system microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 949332.
- [8] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [9] DHATCHINAMOORTHY K, COLBERT J D, ROCK K L. Cancer immune evasion through loss of MHC class I antigen presentation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636568.
- [10] TAYLOR B C, BALKO J M. Mechanisms of MHC-I downregulation and role in immunotherapy response[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844866.
- [11] GHASEMI F, GAMEIRO S F, TESSIER T M, et al. High levels of class I major histocompatibility complex mRNA are present in Epstein - Barr virus-associated gastric adenocarcinomas[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 499.
- [12] YANG K, HALIMA A, CHAN T A. Antigen presentation in cancer-mechanisms and clinical implications for immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 604-623.
- [13] KAPANADZE T, GAMREKELASHVILI J, MA C, et al. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1007-1013.
- [14] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Targeting Treg cells in cancer immunotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(8): 1140-1146.
- [15] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118.
- [16] HUANG Y, LIAO H, ZHANG Y, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3⁺ T cells in gastrointestinal cancers: A Meta analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e94376.
- [17] HAN L, CHEN S, CHEN Z, et al. Interleukin 32 promotes Foxp3⁺ Treg cell development and CD8⁺ T cell function in human esophageal squamous cell carcinoma microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 704853.
- [18] WU X, ZHOU Z, CAO Q, et al. Reprogramming of Treg cells in the inflammatory microenvironment during immunotherapy: A literature review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1268188. .
- [19] KUMARI N, CHOI S H. Tumor-associated macrophages in cancer: Recent advancements in cancer nanoimmunotherapies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 68.
- [20] SMITH L K, BOUKHALED G M, CONDOTTA S A, et al. Interleukin-10 directly inhibits CD8⁺ T cell function by enhancing N-glycan branching to decrease antigen sensitivity[J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 299-312. e5.
- [21] YANG Q, GUO N, ZHOU Y, et al. The role of tumor-associated

- macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(11): 2156-2170.
- [22] TAKADA K, TOYOKAWA G, SHOJI F, et al. The significance of the PD-L1 expression in non-small-cell Lung cancer: Trenchant double swords as predictive and prognostic markers [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2): 120-129.
- [23] ZHOU Y J, LI G, WANG J, et al. PD-L1: Expression regulation [J]. *Blood Sci*, 2023, 5(2): 77-91.
- [24] LIN X, KANG K, CHEN P, et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 108.
- [25] WU M, HUANG Q, XIE Y, et al. Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 24.
- [26] YEROLATSITE M, TOROUNIDOU N, GOGADIS A, et al. TAMs and PD-1 networking in gastric cancer: A review of the literature[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 16(1): 196.
- [27] JIA L, ZHANG Q, ZHANG R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(2): 116-123.
- [28] VAN COILLIE S, WIERNICKI B, XU J. Molecular and cellular functions of CTLA-4[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 7-32.
- [29] CAI L, LI Y, TAN J, et al. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 101.
- [30] SAUER N, JANICKA N, SZLASA W, et al. TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(11): 3405-3425.
- [31] KANG C W, DUTTA A, CHANG L Y, et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+CD8⁺ T cells in colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 15659.
- [32] GE Z, PEPPELENBOSCH M P, SPRENGERS D, et al. TIGIT, the next step towards successful combination immune checkpoint therapy in cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699895.
- [33] CHAUVIN J M, ZARPUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957.
- [34] TORKE S, WLITHER W, STEIN U. Immune response and metastasis—links between the metastasis driver MACC1 and cancer immune escape strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1330.
- [35] JENNINGS M R, MUNN D, BLAZECK J. Immunosuppressive metabolites in tumoral immune evasion: Redundancies, clinical efforts, and pathways forward[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003013.
- [36] ZHANG H, LI S, WANG D, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion: The interplay in the tumor microenvironment [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 96.
- [37] AINTABLIAN A, STROZNIAK S, HEUER M, et al. M-MDSC *in vitro* generation from mouse bone marrow with IL-3 reveals high expression and functional activity of arginase 1[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1130600.
- [38] GUO H, ZHAO J, WU C. Astragaloside IV -enhanced anti-hepatocarcinoma immunity of dendritic cells[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(5): 1216-1218.
- [39] FAN H, ZHU J, YAO X. Prognostic significance of B7-H3 expression in patients with colorectal cancer: A Meta-analysis[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(6): 1568.
- [40] WANG S, MOU J, CUI L, et al. Astragaloside IV inhibits cell proliferation of colorectal cancer cell lines through down-regulation of B7-H3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1037-1044.
- [41] MA Y, LI Y, WU 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 (Basel)*, 2023, 15(20): 5048.
- [42] LIU F, RAN F, HE H, et al. Astragaloside IV exerts anti-tumor effect on murine colorectal cancer by re-educating tumor-associated macrophage[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68(6): 33.
- [43] LU Z, FU Y, FU Q, et al. Ginsenoside Rg₃ synergizes with STING agonist to reverse cisplatin resistance in gastric cancer[J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(1): e4744.
- [44] KASHANI B, ZANDI Z, POURBAGHERI-SIGAROODI A, et al. The role of toll-like receptor 4 (TLR4) in cancer progression: A possible therapeutic target?[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4121-4137.
- [45] SUN J, ZHAO Z, LU J, et al. The tumor microenvironment mediates the HIF-1 α /PD-L1 pathway to promote immune escape in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3735.
- [46] DENG Z, XU X Y, YUNITA F, et al. Synergistic anti-liver cancer effects of curcumin and total ginsenosides [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(10): 1091.
- [47] SONG L, ZHU S, LIU C, et al. Baicalin triggers apoptosis, inhibits migration, and enhances anti - tumor immunity in colorectal cancer via TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(3): e13703.
- [48] 高树峰, 王心涛, 游龙贵, 等. 黄芩素靶向调控CD47对喉癌细胞凋亡、免疫逃逸的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(3): 320-324.
- GAO S F, WANG X T, YOU L G, et al. Effects of baicalin targeting CD47 on apoptosis and immune escape of laryngeal carcinoma cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2025, 41(3): 320-324.
- [49] LUO X, HE J, BAO Y, et al. A preliminary study on Fructus Aurantii extract against hepatocarcinoma via glycolysis and PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Pharmacol Res Mod Chin Med*, 2022, 2: 100051.
- [50] 王芳, 胡洁琼, 冯彦虎, 等. 次乌头碱通过cGAS/STING通路调节胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和免疫逃逸[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(10): 2178-2183.
- WANG F, HU J Q, FENG Y H, et al. Hypoaconitine regulates proliferation, migration, invasion and immune escape of gastric cancer cells through cGAS/STING pathway[J]. *Chin J Immunol*, 2023, 39(10): 2178-2183.

- [51] WANG H, QI X, JIA W, 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(1): 1481114.
- [52] XIAO S, XIE W, ZHOU L. Mucosal chemokine CXCL17: What is known and not known[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(2): e12965.
- [53] 韩超, 胡晓云, 刘畅, 等. 延胡索通过靶向CXCL17激活AMPK信号通路下调PD-L1抑制EB病毒感染诱导的胃癌免疫逃逸[J]. *中国医科大学学报*, 2024, 53(5): 414-420.
HAN C, HU X Y, LIU C, et al. Rhizoma Corydalis downregulates PD-L1 by targeting CXCL17 to activate AMPK signaling pathway and inhibits EBV-induced immune escape in gastric cancer[J]. *J China Med Univ*, 2024, 53(5): 414-420.
- [54] OLIVEIRA A F, BRETES L, FURTADO I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 396.
- [55] CHEN Q, HONG Y, WENG S, et al. Traditional Chinese medicine Pien-Tze-Huang inhibits colorectal cancer growth and immune evasion by reducing β -catenin transcriptional activity and PD-L1 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828440.
- [56] LU Q, ZHANG Z, LIU S, et al. Inhibition of stemness and PD-L1 expression by Pien Tze Huang enhances T cell-mediated killing of colorectal cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119447.
- [57] LU S, SUN X, ZHOU Z, et al. Mechanism of Bazhen decoction in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology, molecular docking, and experimental validation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1235575.
- [58] WANG Y, WANG W, LIU K, et al. The mechanism of Xihuang pills' intervention in the tumour immune microenvironment for the treatment of liver cancer based on the STAT3-PDL1 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331: 118278.
- [59] 冯雪, 李毅, 陈谭昇. 西黄胶囊结合甲苯磺酸索拉非尼片对肝癌化疗疗效、不良反应及肝功能影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 221-224.
FENG X, LI Y, CHEN T S. Effects of Xihuang capsule combined with sorafenib toluenesulfonic acid tablets on efficacy, adverse reactions and liver function in patients with liver cancer treated with chemotherapy[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(12): 221-4.
- [60] TIAN X, LIU F, WANG Z, et al. Modified Biejia Jianwan decoction restrains PD-L1-mediated immune evasion through the HIF-1 α /STAT3/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117577.
- [61] ZHANG Y B, BAO Y R, WANG S, et al. Possible mechanisms associated with immune escape and apoptosis on anti-hepatocellular carcinoma effect of Mu Ji Fang granules[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(3): 504.
- [62] XING J, TAN R, HUANG F, et al. Integrated analyses for identification of a three-gene signature associated with Chaihu Shugan San formula for hepatocellular carcinoma treatment[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8): e18211.
- [63] XIE Y, YAN F, LIU X, et al. FoxO1 as a Hub in immunosenescence induced by Hepatocellular Carcinoma and the effect of Yangyin Fuzheng Jiedu prescription[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 1543-1560.
- [64] CAI-YUN L, DAN M, CHEN-CHEN D, et al. Clinical observation of Jianpi Jiedu Fang combined with chemotherapy on the treatment of postoperative patients with colorectal cancer[J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2016, 36(11): 64-67.
- [65] OU Q, CHENG L, CHANG Y, et al. Jianpi Jiedu decoction reverses 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by suppressing the xCT/GSH/GPX4 axis to induce ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27082.
- [66] CHANG Y, OU Q, ZHOU X, et al. Jianpi Jiedu decoction suppresses colorectal cancer growth by inhibiting M2 polarization of TAMs through the tryptophan metabolism-AhR pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112610.
- [67] LV J, JIA Y, LI J, et al. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 415.
- [68] YANG X, ZHANG H, HE C, et al. Gegen Qinlian decoction remodels tumor immune microenvironment and inhibits aerobic glycolysis with the synergistic combination of CPT-11 chemotherapy in colorectal cancer therapy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 344: 119538.
- [69] CHUN J, PARK S M, YI J M, et al. Bojungikki-Tang improves response to PD-L1 immunotherapy by regulating the tumor microenvironment in MC38 tumor-bearing mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 901563.
- [70] KIM S Y, YI J M, CHUN J, et al. Deciphering the immunomodulatory mechanisms of Bojungikki-tang via systematic transcriptomic and immune cell interaction network analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 188: 118129.
- [71] ZHAO S, LIU H, FAN Z, et al. Influence of Yupingfeng powder adjuvant therapy on treatment effect and anti-tumor immunity of patients with primary liver cancer[J]. *Anti-Tumor Pharm*, 2017, 7(6): 713-717.
- [72] WANG Y, CAO Z, ZHAO H, et al. Nonylphenol exacerbates ovalbumin-induced allergic rhinitis via the TSLP-TSLPR/IL-7R pathway and JAK1/2-STAT3 signaling in a mouse model[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 243: 114005.
- [73] YAO F, YUAN Q, SONG X, 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(1): 1263053.
- [74] LIANG S, DENG X, LEI L, et al. The comparative study of the therapeutic effects and mechanism of baicalin, baicalein, and their combination on ulcerative colitis rat[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1466.

[责任编辑 顾雪竹]