

肿瘤相关巨噬细胞参与化疗耐药及中医药干预研究进展

颜彬, 周钱梅*

(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 肿瘤发病率逐年上升,化疗作为主要治疗手段之一,在临床实际应用上却面临着严重的耐药问题。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是导致肿瘤化疗耐药的关键因素。TAMs是肿瘤微环境中数量最多的炎症细胞群,广泛分布于上皮组织,如大肠、胃等组织的免疫环境中,与乳腺癌、结直肠癌等多种常见肿瘤疾病关系密切。TAMs分为2种表型,其中M2型TAMs为促瘤表型,通过免疫逃逸、促血管新生等方式,影响肿瘤发生发展全过程,促进肿瘤耐药。同时,临床常见的化疗药物会增加TAMs的招募,分泌细胞因子,导致巨噬细胞向M2型过度极化,引起促肿瘤耐药的进程。化疗耐药分子机制复杂,是化疗领域急需解决的问题。中医药在抗肿瘤药物耐药性方面有着安全性高、多靶点、多途径等独特优势。现研究发现,中医药可以改善肿瘤微环境,从多种途径调控TAMs,进而调节肿瘤发展,改善耐药。该文将系统梳理近些年来有关文献,从TAMs通过调节免疫微环境、与肿瘤干细胞相互作用等方式促进耐药及化疗药物对于耐药的推动作用两方面,总结TAMs化疗耐药机制,并结合中药调节TAMs的细胞因子和相关蛋白、活性、极化方向等相关机制,阐明中药有效成分在耐药干预方面的新进展,以期深入研究化疗耐药的生物学机制及其中药靶向干预提供参考。

[关键词] 肿瘤相关巨噬细胞; 化疗耐药; 中药治疗

[中图分类号] R73;R242;R730.5;R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)17-0193-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211793

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210705.1655.006.html>

[网络出版日期] 2021-07-06 9:40

Role of Tumor Associated Macrophages in Chemotherapy Resistance and Intervention with Traditional Chinese Medicine: A Review

YAN Bin, ZHOU Qian-mei*

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] The tumor incidence goes up with every passing year. Chemotherapy, as one of the main treatment methods, is faced with a major challenge of drug resistance in clinical practice. Tumor-associated macrophages (TAMs) are the key factors inducing chemotherapy resistance of tumors. TAMs are inflammatory cells with the largest number in the tumor microenvironment, which are widely distributed in such epithelial tissues as large intestine and stomach in the immune environment and closely associated with multiple common cancers like breast cancer and colorectal cancer. TAMs can be divided into two phenotypes, with M2-polarized TAMs into the tumor-promoting phenotype that affects the oncogenesis and progression and promotes drug resistance via immune escape, angiogenesis and other ways. At the same time, the frequently utilized chemotherapeutic agents will increase the recruitment of TAMs and trigger the secretion of cytokines, leading to the excessive polarization of macrophages to M2 type, followed by tumor drug resistance. The molecular mechanism of chemotherapy resistance is complex, which is becoming an urgent problem in the field of chemotherapy. Traditional Chinese medicine (TCM) has exhibited unique advantages in resisting tumor drug

[收稿日期] 20210416(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803934)

[第一作者] 颜彬, 硕士, 从事中医药抗肿瘤药理研究, E-mail: binyannn@163.com

[通信作者] * 周钱梅, 博士, 副研究员, 从事中医药抗肿瘤药理研究, E-mail: tazhou@163.com

resistance. It has been proved efficient and safe in improving tumor microenvironment and regulating TAMs by acting on multiple targets via multiple ways, thus adjusting tumor progression and improving drug resistance. Based on related articles published in recent years, this paper reviewed the drug resistance-promoting effect of TAMs via regulating the immune microenvironment and interacting with tumor stem cells and the driving effect of chemotherapeutic agents on drug resistance to figure out the role of TAMs in chemotherapy resistance. Besides, it summarized the mechanisms of TCM in regulating related cytokines, proteins, activity, and the polarization direction of TAMs to expound the effective components of TCM in the intervention of drug resistance. The aim of this paper was to provide reference for further research on the biological mechanism of chemotherapy resistance and its targeted intervention with TCM.

[Keywords] tumor-associated macrophages (TAMs); chemotherapy resistance; traditional Chinese medicine (TCM) treatment

现今,恶性肿瘤发病率逐年增高,治疗手段推陈出新,但化疗仍是治疗肿瘤疾病的主要方式之一^[1]。然而,耐药问题始终影响着肿瘤治疗效果和预后疗效,成为临床中亟待解决的重点课题。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境(TME)中重要的免疫细胞,一般在肿瘤组织,尤其是上皮组织,如大肠、胃等的肿瘤环境中出现免疫细胞大量浸润^[2],占肿瘤体积的50%^[3],影响肿瘤发展进程^[4],与乳腺癌、结直肠癌等肿瘤疾病化疗耐药机制密切相关^[5-7],提示可以从TAMs入手探索TME,寻找化疗耐药解决方案。中医学对于肿瘤治疗有着独到的见解。著名的周仲瑛教授首倡癌毒病机理论,认为癌毒是人体在各脏腑机能失去平衡,集合多种致病因素的情形下产生的一种特殊的毒邪,导致肿瘤发生发展^[8]。近年来文献报道显示,中药有效成分不仅抑制肿瘤生长,还在逆转各类肿瘤疾病耐药性方面有着诸多优势,且中医癌毒理论的现代医学基础可能与TME有关,表明中医药可能通过参与TME,调控TAMs参与化疗耐药^[9-11]。随着TAMs的研究不断深入,已逐渐发现TAMs可以从调节信号通路、免疫环境、血管生成等多种途径促进化疗耐药,而化疗药物的应用也在加速TAMs参与耐药的进程。本文从探索TAMs参与化疗耐药的有关机制出发,结合中医药调控TAMs相关途径,系统总结干预化疗耐药的新进展,并展望今后TAMs和中医药在肿瘤耐药中的发展轨迹,以期为后续深入研究提供参考。

1 TAMs在肿瘤进程中的作用

骨髓来源的外周血单核细胞在TME中基质细胞和肿瘤细胞分泌的趋化因子的作用下,被召集到肿瘤,并推动分化为TAMs。TAMs分为2种表型。第1类M1-TAMs,具有抗肿瘤免疫和炎症反应,可分泌促炎细胞因子,如白细胞介素-12(IL-12),肿瘤

坏死因子- α (TNF- α)等,针对入侵的病原体和肿瘤细胞,起到促进炎症反应的作用^[12]。第2类M2-TAMs,具有抑制宿主免疫的抗炎作用,促进肿瘤间质的重塑、肿瘤的发展和侵袭。IL-4,IL-13和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)等细胞因子,促进巨噬细胞向M2-TAMs极化,其为肿瘤进展和转移提供了必要条件^[4]。研究表明,M2-TAMs可以激活核转录因子- κ B(NF- κ B)通路,介导上皮细胞间充质转化(EMT)的发生,增加肿瘤细胞转移和入侵^[13]。TME是肿瘤细胞赖以生存的复杂环境,TAMs是TME中的重要组成成分,TME可诱导TAMs向M2型极化,分泌更多促瘤细胞因子,形成缺氧微环境和细胞耐药。募集的M2-TAMs可进一步促进肿瘤细胞进行EMT,形成肿瘤细胞干性特征,并促进耐药^[14]。

2 TAMs促进肿瘤耐药

2.1 TAMs通过调节信号通路参与耐药

在肿瘤细胞中,TAMs通过调节相关信号通路促进化疗耐药进程。肺腺癌中,TAMs可以重新启动磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,下调吉非替尼对肿瘤细胞的杀伤程度,引起耐药^[15]。TAMs通过非典型蛋白激酶C₁(aPKC₁)/NF- κ B信号通路诱导胆管癌细胞耐药^[16];可能通过IL-10/信号转导及转录激活因子3(STAT3)/B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和环氧化酶-2(COX-2)/前列腺素E₂(PGE₂)/Akt信号通路诱导乳腺癌耐药^[17-18];通过调节IL-6R/STAT3/微RNA(miRNA)-204-5p信号轴,诱导结直肠癌化疗耐药^[19]。在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中,肿瘤抑制因素转录因子SOX17表达普遍下调,且与TAMs浸润呈负相关。SOX17低表达可通过促进Yes相关蛋白(YAP)转录和核分布,激活YAP信号通路,招募转录因子TEA结构域转录因子1(TEAD1)来触发C-C趋化因子5(CCL5)的转录,诱

导巨噬细胞向 TAMs 方向移动。同时, TAMs 通过 CCL5/趋化因子受体 5 (CCR5) 促进 ccRCC 进展, 激活 STAT3/SOX17^{low}/YAP, 形成 SOX17^{low}/YAP/TEAD1/CCL5/CCR5/STAT3 环路, 调控肿瘤发展^[20]。在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中, BET 抑制剂 (BETi) 表现出很强的抗肿瘤活性。巨噬细胞通过 IL-6 或 IL-10/STAT3/NF- κ B 激酶亚单位 ϵ 抑制剂 (IKK ϵ)/NF- κ B 轴赋予 TNBC 细胞对 BETi 的抗性, 促进耐药进程^[21]。

2.2 TAMs 通过调节免疫系统参与耐药 TAMs 释放相关细胞因子促进耐药。TAMs 分泌的 IL-10 可抑制树突状细胞在化疗期间 IL-12 的表达, 加重化疗耐药^[22]。TAMs 中过表达的谷胱甘肽 S 转移酶 P1 (GSTP1) 蛋白与 NF- κ B 抑制因子 (I κ B) 激酶 β (IKK β) 相互作用, 激活 NF- κ B, 诱导 TAMs 释放 IL-6, IL-6 进一步通过转录调节因子 c-Jun 促进 GSTP1, 完善耐药进程, 最终减少阿霉素诱导的乳腺癌细胞死亡以促耐药^[23]。TAMs 分泌的 IL-8, 可通过激活 Src/表皮生长因子受体 (EGFR) 和已知在治疗期间被抑制的信号分子, 干扰拉帕替尼的药理作用^[24], 促进机体耐药。M2-TAMs 通过调节 CCL22 的释放, 通过 EMT 程序, PI3K/Akt 通路和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 介导的细胞凋亡, 调节 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 介导的结直肠癌化疗敏感性^[25]。TAMs 分泌 CCL2, 激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路, 增加乳腺癌细胞的内分泌抵抗^[26]。YAP1 蛋白过表达胃癌表型分泌的 IL-3 可使巨噬细胞向 M2 样表型倾斜, 诱导葡萄糖转运蛋白 GLUT3 依赖的糖酵解程序。同时, M2-TAMs 分泌 CCL8, 激活 Janus 激酶 1 (JAK1)/STAT3 信号通路的磷酸化, 增强肿瘤细胞的 5-FU 抗性^[27]。

TAMs 参与促耐药免疫环境形成。aPKC ι 介导 TAMs 分泌的 TGF- β_1 诱导 NF- κ B 活化, 诱导胆管癌细胞 EMT, 并促进肿瘤体内生长、转移和耐药。aPKC ι 介导的胆管癌间质表型细胞通过分泌 CCL5 招募并诱导巨噬细胞 M2 型极化, 形成 TAMs 与胆管癌细胞间正向环路, 促进肿瘤进展^[16]。TAMs 分泌的 CCL5 可激活 STAT3, 介导转录因子 Nanog 的上调, 并诱导 STAT3 依赖的 EMT, 导致前列腺癌的远处转移^[28]。乳腺癌中 TAMs 分泌的组织蛋白酶 B 和 S 相关因子能够诱导肿瘤细胞对紫杉醇耐药^[29]。

2.3 TAMs 通过调节血管生成参与耐药 TAMs 广泛参与血管生成的每个进程, 主要通过调节基质金属蛋白酶 (MMPs) 和组织蛋白酶的分泌, 降解基底

膜, 调节促血管生成因子和趋化因子的分泌, 提供促瘤血管网络^[30]。血管内皮生长因子 (VEGF), 可形成低灌注的血管, 抑制化疗药物进入肿瘤, 降低化疗疗效, 加速耐药^[31]。此外, M2-TAMs 自身分泌的 VEGF 等细胞因子, 亦可促进其极化。TAMs 促进肺腺癌 A549 细胞中 VEGF-C 及其受体 VEGFR3 的表达, 降低了 p53 和第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 蛋白表达, 促进了其耐药进程^[32]。在肠癌靶向药恩度耐药患者中, TAMs 分泌的 VEGF 高表达^[33]。TAMs 浸润通过促进骨髓瘤血管生成, 参与多发性骨髓瘤肿瘤耐药^[34]。

2.4 TAMs 通过肠道微生物参与耐药 细菌生物膜是 1 种在生物或非生物性表面形成的细菌集合体^[35], 可能与肠癌发展进程密不可分。在结直肠癌小鼠模型中, 人类结肠黏膜生物膜可诱导形成肿瘤细胞^[36]。细菌生物膜可增加肠癌术后耐药复发率, 且与 M2-TAMs 浸润程度相关^[37]。具核梭杆菌可以诱导 TAMs 的 M2 型极化, M2-TAMs 可能通过 IL-6 诱导肠癌细胞的耐药, 并且生物膜状态下具核梭杆菌的代谢物对巨噬细胞 IL-6 诱导水平更高^[37-38], 进一步促进耐药。

2.5 TAMs 通过肿瘤干细胞参与耐药 TAMs 可与肿瘤干细胞 (CSC) 进行相互作用, 促进耐药进程。TAMs 通过激活相关信号通路直接诱导 CSC 的干性特征, CSC 可通过诱导 TAMs 分化产生化疗耐药。另外, CSC 也可通过分泌外泌体的方式调控 TAMs, 共同促进耐药^[39]。在胶质瘤中, TAMs 主导分泌的 IL-22 相关受体和信号通路分子在复发和耐药的胶质瘤中高表达, 其可提升胶质瘤细胞干性, 与耐药相关联^[40]。前列腺癌干细胞标志物 OV6 阳性前列腺癌细胞拥有干性特征, 可募集和促进 TME 中的单核细胞向 TAMs 分化, 进而促进治疗的耐药性^[41]。CSC 培养的 TAMs, 通过 IL-6/STAT3 促进 CSC 的干细胞样特性、进展和前列腺癌的雄激素剥夺治疗 (ADT) 耐药。抑制 IL-6 受体, 降低 CSCs 与 TAMs 相互作用, 有效改善原位前列腺癌模型 ADT 耐药^[42]。

2.6 TAMs 通过外泌体参与耐药 外泌体可通过帮助耐药肿瘤细胞转移耐药性至药物敏感细胞等途径增强肿瘤细胞化疗耐药性, 且 TAMs 来源的外泌体可促进肿瘤耐药^[43-44]。比如, TAMs 通过外泌体传递功能蛋白及 miRNA 分子到周围胃癌细胞, 促进胃癌的转移及耐药^[45]。

研究显示, M2-TAMs 促进了胃癌细胞对顺铂的耐药, 其衍生的外泌体 (M2-exos) 参与了对顺铂的

耐药。通过 miRNA 谱分析, M2-TAMs 分离的外泌体和细胞裂解液中 miRNA-21 异构 RNA 显著高水平。功能研究显示, 外泌体 miRNA-21 可直接从巨噬细胞转移到胃癌细胞, 下调 PTEN 抑制细胞凋亡, 促进 PI3K/Akt 信号通路的激活^[46]。胰管腺癌中, 巨噬细胞源性外泌体(MDE)显著降低癌细胞对吉西他滨的敏感性。MDE 中转移的 miRNA-365 上调癌细胞中三磷酸核苷酸和胞苷脱氨酶的分泌, 削弱吉西他滨, 后者可使吉西他滨失活, 诱导对吉西他滨

的耐药性, 且 miRNA-365 拮抗剂的免疫转移可恢复对吉西他滨的敏感性^[47]。上皮性卵巢癌(EOC)中, EOC 细胞招募巨噬细胞, 诱导生成 TAMs。缺氧巨噬细胞来源的外泌体, 增强 EOC 细胞恶性表型, 可富集 miRNA-223, 转移到共培养的 EOC 细胞中, 伴随着 EOC 细胞耐药增强。巨噬细胞来源的外泌体 miRNA-223 通过 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 促进 EOC 细胞耐药性。外泌体 miR-223 水平与 EOC 复发密切相关^[48]。TAMs 的化疗耐药机制见表 1。

表 1 TAMs 的化疗耐药机制

Table 1 Mechanisms of chemotherapeutic resistance by TAMs

途径	作用机制	参考文献
通过调节信号通路	启动 PI3K/Akt 信号通路	[15]
	通过 aPKC ζ /NF- κ B 信号通路	[16]
	通过 IL-10/STAT3/Bcl-2 和 COX-2/PGE $_2$ /Akt 信号通路	[17-18]
	通过调节 IL6R/STAT3/miRNA-204-5p 信号轴	[19]
	通过 SOX17 ^{low} /YAP/TEAD1/CCL5/CCR5/STAT3 环路	[20]
	通过 IL-6 或 IL-10/STAT3/IKBKE/NF- κ B 轴	[21]
通过调节免疫系统	分泌 IL-10, 抑制树突状细胞 IL-12 的表达	[22]
	过表达 GSTP1 与 IKK β 相互作用, 激活 NF- κ B, 诱导 TAMs 释放 IL-6, 并通过 c-Jun 促进 GSTP1	[23]
	分泌 IL-8, 激活 Src/EGFR 和其他信号分子	[24]
	调节 CCL22, 通过 EMT 程序, PI3K/Akt 通路和 Caspase 介导的细胞凋亡调节	[25]
	分泌 CCL2, 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[26]
	分泌 IL-3, 促进 M2 极化, 诱导糖酵解程序; 同时, M2-TAMs 分泌 CCL8, 激活 JAK1/STAT3 信号通路的磷酸化	[27]
	aPKC ζ 介导 TAMs 分泌的 TGF- β_1 诱导 NF- κ B 活化, 诱导胆管癌细胞 EMT; aPKC ζ 介导分泌 CCL5, 诱导巨噬细胞 M2 型极化, 形成 TAMs 与胆管癌细胞间正向环路	[16]
	分泌 CCL5 激活 STAT3, 上调转录因子 Nanog, 诱导 STAT3 依赖的 EMT	[28]
通过调节血管生成	分泌组织蛋白酶 B 和 S 相关因子	[29]
	调节 MMPs 和组织蛋白酶的分泌, 降解基底膜, 调节促血管生成因子和趋化因子的分泌	[30]
通过肠道微生物	促进 VEGF 等细胞因子的表达, 降低 p53, PTEN 等蛋白的表达	[32]
	诱导 M2 型极化, 生物膜状态下促进对 IL-6 的诱导	[37-38]
通过肿瘤干细胞	TAMs 高表达 IL-22, 提升干性特征	[40]
	有干性特征的肿瘤细胞促进 TAM 极化	[41]
	CSC 培养的 TAMs, 通过 IL-6/STAT3 促进 CSC 的干细胞样特性	[42]
通过外泌体	外泌体 miRNA-21, 下调 PTEN 抑制细胞凋亡, 促进 PI3K/Akt 信号通路	[46]
	外泌体 miRNA-365 上调癌细胞中三磷酸核苷酸和胞苷脱氨酶的分泌, 削弱吉西他滨	[47]
	外泌体 miRNA-223 通过 PTEN/PI3K/Akt 通路, 促进 EOC 细胞耐药	[48]

3 化疗药物通过 TAMs 促进化疗耐药

3.1 化疗药物促进 TAMs 招募 化疗药物通过诱导生长因子和细胞因子增加 TAMs 浸润。经紫杉醇处理后, 小鼠乳腺组织中集落刺激因子 1(CSF1) 和 IL-34 增加, 加速对 TAMs 的招募, 影响机体抗肿瘤进程^[49]。在小鼠肿瘤模型和乳腺癌患者组织中, 紫

杉醇治疗后较未治疗组有更高的 TAMs 浸润, 而召集的 TAMs 又能抑制紫杉醇相关药理效应, 促进肿瘤细胞早期有丝分裂, 促进紫杉醇耐药^[50]。5-FU 可激活胃癌细胞中的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α), 并导致更多的 M2-TAMs 的积累。募集到的 M2-TAMs, 将分泌更多的生长分化因子 15(GDF15), 进

一步促进胃癌化疗耐药^[51]。

3.2 化疗药物诱导 TAMs 向促瘤型分化 顺铂或卡铂使能分泌 IL-10 的 M2-TAMs 增多,提升 IL-6 水平,激活 STAT3 水平升高,化疗介导的促瘤 M2-TAMs 的增加可能与形成化疗耐药的间接机制有关^[52]。临床研究发现,血清 IL-6 含量高,其 5 年生存率和无病生存期明显变短。化疗后病人血清的 IL-6 含量有增长的趋势^[53],说明化疗药物能够提升体内

IL-6 水平,增加 M2-TAMs,加速耐药进程。顺铂耐药肺癌细胞通过 Src/CD155/巨噬细胞移动抑制因子(MIF)通路,促进 TAMs 向 M2 型极化进程,形成促瘤环境^[54]。此外,吉西他滨刺激胰腺癌细胞后,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 TGF- β_1 表达上调,诱导形成 M2-TAMs 的能力提升,可能导致机体耐药复发^[55]。

化疗药物通过 TAMs 促耐药的机制见表 2。

表 2 化疗药物通过 TAMs 促耐药的机制

Table 2 Mechanisms of chemotherapeutic agents on promoting drug resistance through TAMs

途径	作用机制	参考文献
化疗药物促进 TAMs 招募	紫杉醇刺激 CSF1 和 IL-34 分泌,增加 TAMs 浸润,抑制紫杉醇药理效应	[49-50]
	5-FU 激活 HIF-1 α , 募集 M2-TAMs, 增加 GDF15 的分泌	[51]
化疗药物诱导 TAMs 向促瘤型分化	顺铂或卡铂增加分泌 IL-10 的 M2-TAMs, 提升 IL-6 水平, 刺激 STAT3 水平升高	[52-53]
	顺铂耐药肺癌细胞通过 Src/CD155/MIF 通路, 促进 M2 极化	[54]
	吉西他滨上调 GM-CSF 和 TGF- β_1 表达, 诱导形成 M2-TAMs	[55]

4 中药治疗

中药可以通过调节 TAMs 细胞因子和相关蛋白活性、调控 TAMs 极化等多种途径,逆转肿瘤耐药^[56]。

4.1 调节 TAMs 细胞因子和相关蛋白 养肝解毒散结中药复方抑制裸小鼠皮下移植人肝癌 Bel-7402 细胞组织血管生成,降低肝癌组织 VEGF 和 HIF-1 α 表达,降低 M2-TAMs 在肝癌组织的分布^[57]。扶正解毒方通过降低 CD68⁺巨噬细胞浸润程度,减轻 M2-TAMs 含量,降低 IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 等细胞因子含量,抑制小鼠胃癌进程^[58]。藤龙补中汤通过抑制 VEGF, TAMs, 抑制大肠癌肺转移和 M2-TAMs 发展^[59]。补肾抗癌方通过抑制 TAMs 和 VEGF 表达,抑制肿瘤生长^[60]。分泌型葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 可以在不同胞吞方式的协同作用下进入,并产生骨架重塑,使得黄连素低浓度抑制 GRP78 的分泌,阻止 TAMs 与胞内 Ca²⁺ 结合致 TAMs 极化,抑制 TAMs 定向迁移到肿瘤组织,抑制肿瘤发展^[61]。

4.2 调节 TAMs 活性 清热解毒经验方通过抑制 TAMs 在肿瘤组织中的表达,抑制子宫内膜癌细胞生长^[62]。人参通过调节 TAMs 的免疫活性而抑制肿瘤,其主要成分多糖可能对肿瘤的迁移有调控作用^[63]。黄芪多糖可以增强肺癌患者的 M1-TAMs 活性^[64]。甘草总黄酮和人参乙醇提取物可以明显减少 M2-TAMs 表型标记物 arginase-1 的分泌,抑制 M2-TAMs 活性^[65]。人参黄芪水提物可显著抑制非

小细胞肺癌细胞系 A549 细胞,提升 M1-TAMs 活性,减少 M2-TAMs 标志物,减弱 M2-TAMs 活性^[66]。肠胃清可促进 M2-TAMs 凋亡,影响其主导的 VEGF, TGF- β 分泌,逆转奥沙利铂化疗耐药性^[67]。

4.3 调控 TAMs 极化 黄芩素可逆转乳腺癌 M2-TAMs 极化,减弱 TGF- β_1 的分泌,抑制乳腺癌细胞 EMT,抑制乳腺癌生长和转移^[68]。小檗碱可显著抑制肺癌细胞 A549 中 CD206, IL-10, TGF- β 表达,抑制单核细胞 THP-1 细胞转化为 M2-TAMs。小檗碱的抑制肿瘤机制可能与抑制 TAMs 向 M2-TAMs 的极化有关^[69]。炙甘草水溶性多糖促进巨噬细胞向 M1 极化,促进 CD86 表达而降低 CD206 表达。STAT6 磷酸化和 TGF- β 的分泌减弱,促进 γ 干扰素 (IFN- γ) 分泌。炙甘草水溶性多糖促进 TAMs 的 M1 极化,抑制 IL-4 诱导的 M2 极化效应^[70]。姜黄素可调节 TAMs 极性,减少 M2-TAMs,抑制卵巢癌细胞 EMT^[71]。 β -榄香烯抑制 M2-TAMs 诱导的肺癌细胞 EMT,并逆转 TAMs 极性,可使 TAMs 从 M2 型变 M1 型以抗肿瘤^[72]。人 THP-1 单核细胞可通过 12-豆蔻酸-13-乙酸佛波醇 (PMA), IL-6 和 IL-4 极化为 M2-TAMs,促进头颈部鳞癌 (HNSCC) 细胞的侵袭、迁移和血管生成。二氢青蒿素可显著抑制 IL-4/IL-6, 阻断 STAT3 通路,抑制 M2 极化,阻止 HNSCC 发展^[73]。云南藤黄的活性部位 YTE-17 通过干扰 M2-TAMs 极化,减少巨噬细胞浸润,抑制结直肠癌发展^[74]。枸杞多糖活性片段 LBP3 可将 TAMs 从 M2 型逆转为 M1 型,促进 M2-TAMs 分泌一氧化氮

(NO), 细胞因子 TNF- α , IL-6, 降低 TGF- β_1 分泌水平, 提高 MHC II 类分子表达水平, 抑制 CD206 分子的表达, 增强细胞 NF- κ B p65 蛋白表达^[75]。健脾养正汤诱导巨噬细胞表型由 M2 向 M1 型转变方面效果明显^[76]。加味黄芪建中汤可缓解脾虚状态, 并通过抑制 IL-33, 促使 M2 型向 M1 型巨噬细胞转化, 限制肿瘤发展^[77]。

4.4 调节相关信号通路 猪苓多糖通过 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路, 释放诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), 分泌 TNF- α 和 IL-6, 表达 M1-TAMs 表面标记物 CD40, CD284 和 CD86, 促进 TAMs 向 M1 型转化, 抑制肿瘤生长^[78]。蒲公英提取物通过抑制 IL-10/STAT3/程序性死亡配体 1 (PD-L1) 信号通路

抑制 TAMs 微环境中 TNBC 的恶性表型, 促进 TAMs 向 M1 型极化^[79]。雷公藤内酯醇通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 生存信号通路, 降低磷酸化 Akt 和磷酸化 NF- κ B 表达, 下调 MMP-2, MMP-9 和 VEGF 蛋白表达, 减轻 TAMs 向 M2-TAMs 极化程度, 促进 TAMs 向 M1-TAMs 极化, 逆转人卵巢癌耐顺铂细胞 (A2780/DDP) 顺铂耐药^[80]。莲花汤黄酮、白花蛇舌草黄酮和半枝莲黄酮可能通过阻断 TLR4/髓样分化因子 88 (MyD88) 信号转导通路, 抑制 TAMs 的活化, 抑制子宫内膜癌进展^[81]。此外, 白花蛇舌草提取物可能通过调节 TGF- β 信号通路改善结直肠癌细胞对 5-FU 的耐药^[82]。

中医药通过 TAMs 逆转耐药的机制见表 3。

表 3 中医药通过 TAMs 逆转耐药的机制

Table 3 Mechanisms of traditional Chinese medicine on reversing drug resistance through TAMs

作用方式	中药	作用机制	参考文献
调节 TAMs 细胞因子和相关蛋白	养肝解毒散结中药复方	降低 VEGF 和 HIF-1 α 表达, 抑制 M2-TAMs	[57]
	扶正解毒方	降低 CD68 ⁺ , IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , 抑制 M2-TAMs	[58]
	藤龙补中汤	抑制 VEGF, M2-TAMs	[59]
	补肾抗癌方	抑制 VEGF, TAMs	[60]
调节 TAMs 活性	黄连素	抑制 GRP78, 阻止 TAMs 极化及定向迁移	[61]
	清热解毒经验方	抑制 TAMs 表达	[62]
	人参	调节 TAMs 免疫活性	[63]
	黄芪多糖	增强肺癌患者 M1-TAMs 活性	[64]
调控 TAMs 极化	甘草总黄酮、人参乙醇提取物	减少 Arginase-1 分泌, 抑制 M2-TAMs 活性	[65]
	人参黄芪水提取物	抑制 A549 细胞, 提升 M1-TAMs 活性, 减弱 M2-TAMs 活性	[66]
	肠胃清	促进 M2-TAMs 凋亡, 影响其主导的 VEGF, TGF- β 分泌	[67]
	黄芩素	逆转乳腺癌 M2-TAMs 极化, 减弱 TGF- β_1 的分泌, 抑制乳腺癌细胞 EMT	[68]
	小檗碱	抑制肺癌细胞 A549 中 CD206, IL-10, TGF- β 表达, 抑制 THP-1 细胞转化为 M2-TAMs	[69]
	炙甘草水溶性多糖	促进 TAMs 的 M1 极化, 促进 CD86 表达, IFN- γ 分泌, 降低 CD206 表达, STAT-6 磷酸化, TGF- β 分泌, 抑制 IL-4 诱导的 M2 极化	[70]
	姜黄素	调节 TAMs 极性, 减少 M2-TAMs, 抑制卵巢癌细胞 EMT	[71]
	β -榄香烯	抑制 M2-TAMs 诱导的肺癌细胞 EMT, 逆转 TAMs 极性, 使 TAMs 从 M2 型变 M1 型	[72]
	二氢青蒿素	抑制 IL-4/IL-6, 阻断 STAT3 通路	[73]
	云南藤黄活性部位 YTE-17	干扰 M2-TAMs 极化, 减少巨噬细胞浸润	[74]
调节相关信号通路	枸杞多糖活性片段 LBP3	将 M2 型逆转为 M1 型, 促进 M2-TAMs 分泌 NO, TNF- α , IL-6, 降低 TGF- β_1 分泌水平, 提高 MHC II 类分子表达水平, 抑制 CD206 分子的表达, 增强细胞 NF- κ B p65 蛋白表达	[75]
	健脾养正汤	诱导巨噬细胞表型向 M1 型转化	[76]
	加味黄芪建中汤	缓解脾虚状态, 通过抑制 IL-33, 促使 M2 型向 M1 型巨噬细胞转化	[77]
	猪苓多糖	通过 TLR4/NF- κ B 信号通路, 促进 TAMs 向 M1 型转化	[78]
	蒲公英提取物	通过抑制 IL-10/STAT3/PD-L1 信号通路	[79]
	雷公藤内酯醇	抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 生存信号通路, 减轻 TAMs 向 M2-TAMs 极化, 促进 TAMs 向 M1-TAMs 极化	[80]
	莲花汤黄酮、白花蛇舌草黄酮、半枝莲黄酮	阻断 TLR4/MyD88 信号转导通路	[81]
	白花蛇舌草提取物	调节 TGF- β 信号通路	[82]

5 展望

化疗因其能弥补手术和放疗的不足,因此一直被作为肿瘤重要的治疗方式^[83]。然而,在临床化疗中,越来越多的患者在化疗中发生耐药现象,导致化疗失败^[84]。阐明化疗耐药发生的原因和途径,是目前面临的巨大挑战。近年来,随着TAMs相关研究的丰富,人们已经认识到TAMs通过调节信号通路、免疫系统、血管生成、肠道微生物及肿瘤干细胞等途径促进耐药,同时化疗药物也可通过调节TAMs的募集等加快耐药进程。目前,既在探索揭示TAMs的各种生物学行为,又在寻求干预TAMs功能的途径和方法。

当今,肿瘤免疫治疗研究备受关注,TAMs参与了肿瘤发生、发展及耐药的整个进程,寻找以TAMs为靶点的治疗方法显得尤为必要。中医药应发挥其多靶点效应。在探究TAMs诱导耐药的进程中,作者发现中医药也可以通过调控TAMs相关信号通路、细胞因子等,参与逆转化疗耐药和抑制癌症的进程。但相关研究还并不充分,如何更好地明确化疗耐药的精确分子机制,明确不同中药在抗肿瘤进程的内在机制和靶点,仍有待进一步研究。

随着对TAMs参与耐药的深入研究,更多靶向治疗药物可能推向临床。中西医治疗各具优势,中医药联合传统肿瘤治疗和TAMs靶向治疗将成为改善肿瘤耐药的研究新课题。

[参考文献]

[1] 凌仕良,栾智宇,王海涛. 肿瘤多药耐药机制及其中医药逆转的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(12):157-158,161.

[2] 田佳丽,刘晓波. 肿瘤相关巨噬细胞M1型极化在肿瘤治疗中的作用研究进展[J]. 动物医学进展, 2018, 39(12):175-179.

[3] SOLINAS G, GERMANO G, MANTOVANI A, et al. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation [J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(5):1065-1073.

[4] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1):76.

[5] 范盎然,于雪,王旭,等. 三七总皂苷对小鼠巨噬细胞炎症反应的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(8):1098-1101.

[6] 张颖,赵娟,于希忠. 肿瘤相关巨噬细胞在乳腺癌中的作用及研究进展[J]. 医学理论与实践, 2020, 33

(18):2992-2994.

[7] 章盈婧,于健春. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌发展与治疗中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(11):1644-1648.

[8] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6):866-869.

[9] 田启航,李杰. 基于细胞焦亡探讨中医药干预肿瘤炎性微环境的新机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(12):1814-1818.

[10] 詹东梅,刘延庆. 中药逆转胃癌多药耐药的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(13):1307-1311,1362.

[11] 郭婧瑶,吴建春,方志红,等. 中医药调控肿瘤相关巨噬细胞的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3):156-160.

[12] 田慧香,马婕群,张彦兵,等. 肿瘤相关巨噬细胞在结肠癌转移及治疗中的作用[J]. 医学综述, 2021, 27(3):498-502,507.

[13] 王方园,孔宪斌,杨玉莹,等. M2型TAMs激活NF- κ B通路促进结肠癌细胞侵袭转移的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(21):3651-3656.

[14] 黄永焯. 靶向肿瘤相关巨噬细胞递药克服耐药[C]//2018年中国药学会资料汇编. 成都:中国药学会, 2018:180-181.

[15] 袁世洋. 肿瘤相关巨噬细胞诱导肺腺癌细胞对吉非替尼耐药的作用及其机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2019.

[16] 杨涛. 肿瘤相关巨噬细胞和胆管癌细胞相互作用促进胆管癌的发展及耐药[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.

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

[18] 李洪忠. 肿瘤相关巨噬细胞在乳腺癌耐药中的作用及分子机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2013.

[19] YIN Y, YAO S, HU Y, et al. The immune-microenvironment confers chemoresistance of colorectal cancer through macrophage-derived IL6[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(23):7375-7387.

[20] WANG C, WANG Y, HONG T, et al. Targeting a positive regulatory loop in the tumor-macrophage interaction impairs the progression of clear cell renal cell carcinoma [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(3):932-951.

[21] QIAO J, CHEN Y, MI Y, et al. Macrophages confer resistance to BET inhibition in triple-negative breast cancer by upregulating IKBKE [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180:114126.

- [22] RUFFELL B, CHANG-STRACHAN D, CHAN V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26 (5): 623-637.
- [23] DONG X, SUN R, WANG J, et al. Glutathione S-transferases P1-mediated interleukin-6 in tumor-associated macrophages augments drug-resistance in MCF-7 breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182: 114289.
- [24] AHMED S, MOHAMED H T, EL-HUSSEINY N, et al. IL-8 secreted by tumor associated macrophages contribute to lapatinib resistance in HER2-positive locally advanced breast cancer via activation of Src/STAT3/ERK1/2-mediated EGFR signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(6): 118995.
- [25] WEI C, YANG C, WANG S, et al. M2 macrophages confer resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer through the activation of CCL22/PI3K/Akt signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3051-3063.
- [26] LI D, JI H, NIU X, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58.
- [27] HE Z, CHEN D, WU J, et al. Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108838.
- [28] MA J, SHAYITI F, MA J, et al. Tumor-associated macrophage-derived CCL5 promotes chemotherapy resistance and metastasis in prostatic cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2021, doi: 10. 1002/cbin. 11630.
- [29] GOCHEVA V, WANG H-W, GADEA B B, et al. IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(3): 241-255.
- [30] PETTY A J, YANG Y. Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(3): 289-302.
- [31] 何林燕, 高峰. 肿瘤相关巨噬细胞及其在肿瘤中的作用 [J]. *现代免疫学*, 2014, 34(1): 85-88.
- [32] LI Y, WENG Y, ZHONG L, et al. VEGFR3 inhibition chemosensitizes lung adenocarcinoma A549 cells in the tumor-associated macrophage microenvironment through upregulation of p53 and PTEN [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 2761-2773.
- [33] 李川, 付倩梅, 全柳霞, 等. 恩度耐药的大肠癌患者血清 VEGF 和 HIF-1 α 的表达及临床意义 [J]. *肿瘤药理学*, 2018, 8(1): 89-92, 97.
- [34] 桂前乐. 肿瘤相关巨噬细胞在多发性骨髓瘤中的浸润及其临床意义 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [35] KOO H, ALLAN R N, HOWLIN R P, et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15 (12): 740-755.
- [36] 李俊, 杨之斌, 高屹. 细菌生物膜: 结直肠癌发生发展的重要参与者 [J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27 (4): 294-298.
- [37] 陆诗媛, 洪洁, 陈紫暄, 等. 具核梭杆菌相关细菌生物膜促进巨噬细胞 M2 型极化和结肠癌化疗耐药的研究 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2020, 40(8): 1018-1027.
- [38] CHEN T, LI Q, WU J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes M2 polarization of macrophages in the microenvironment of colorectal tumours via a TLR4-dependent mechanism [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10): 1635-1646.
- [39] 张秀美, 崔家骏. 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤干细胞相互作用对肿瘤化疗耐药性影响的研究进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(4): 476-480.
- [40] 张翔. 肿瘤相关巨噬细胞对胶质瘤“干性”和侵袭性的调控及机制研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2018.
- [41] 黄海. 肿瘤干细胞样细胞与肿瘤微环境的互作网络在前列腺癌进展中的作用机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [42] HUANG H, WANG C, LIU F, et al. Reciprocal network between cancer stem-like cells and macrophages facilitates the progression and androgen deprivation therapy resistance of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4612-4626.
- [43] WANG X, ZHOU Y, DING K. Roles of exosomes in cancer chemotherapy resistance, progression, metastasis and immunity, and their clinical applications (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(1): 44.
- [44] 邱兴堤, 吴安玥, 邱丽华. 外泌体在肿瘤与肿瘤相关巨噬细胞相互关系中的作用 [J]. *上海医学*, 2019, 42(2): 121-123.
- [45] 郑培明. 肿瘤相关巨噬细胞来源外泌体在胃癌转移、耐药中的作用及机制 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [46] ZHENG P, CHEN L, YUAN X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-

- 21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):53.
- [47] BINENBAUM Y, FRIDMAN E, YAARI Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(18):5287-5299.
- [48] ZHU X, SHEN H, YIN X, 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.
- [49] DENARDO D G, BRENNAN D J, REXHEPAJ E, et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(1):54-67.
- [50] OLSON O C, KIM H, QUAIL D F, et al. Tumor-associated macrophages suppress the cytotoxic activity of antimetabolic agents [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(1):101-113.
- [51] YU S, LI Q, YU Y, et al. Activated HIF1 α of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(10):1973-1987.
- [52] DIJKGRAAF E M, HEUSINKVELD M, TUMMERS B, et al. Chemotherapy alters monocyte differentiation to favor generation of cancer-supporting M2 macrophages in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8):2480-2492.
- [53] 白楠. 肿瘤相关巨噬细胞通过分泌IL-6增加弥漫大B细胞的干细胞群促进耐药的机制研究[D]. 天津:南开大学, 2014.
- [54] HUANG W C, KUO K T, WANG C H, et al. Cisplatin resistant lung cancer cells promoted M2 polarization of tumor-associated macrophages via the Src/CD155/MIF functional pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):180.
- [55] 刘乔飞. 胰腺癌肿瘤免疫微环境全景与吉西他滨化疗[D]. 北京:北京协和医学院, 2018.
- [56] HE J, YIN P, XU K. Effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on tumor targeting tumor-associated macrophages [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14:907-919.
- [57] 胡兵, 安红梅, 王双双, 等. 养肝解毒散结中药对肝癌血管生成作用及机制 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(3):158-160, 199.
- [58] 李惠惠, 李全富. 扶正解毒方对小鼠前胃癌诱导肿瘤相关巨噬细胞的影响 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(9):922-925.
- [59] 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(7):515-519.
- [60] 赵庆香, 邓海滨, 吴继, 等. 补肾抗癌方对TAM诱导的小鼠Lewis肺癌中VEGF表达影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(1):1-5.
- [61] 刺晓琴. 肿瘤分泌型GRP78对巨噬细胞的招募作用以及黄连素干预机制的研究 [D]. 太原:山西大学, 2019.
- [62] 徐晓梅, 薛晓鸥, 刘小丽, 等. 清热解毒经验方对子宫内癌移植瘤的作用及TAMs表达的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9):927-930.
- [63] 高静. 基于肿瘤相关巨噬细胞研究人参扶正固本抗肿瘤机制 [D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [64] BAMODU O A, KUO K T, WANG C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) Enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2264.
- [65] JIANG Y X, CHEN Y, YANG Y, et al. Screening five Qi-tonifying herbs on M2 phenotype macrophages [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/9549315.
- [66] CHEN Y, BI L, LUO H, et al. Water extract of ginseng and astragalus regulates macrophage polarization and synergistically enhances DDP's anticancer effect [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232:11-20.
- [67] 李悦. 肠胃清通过抑制M2型巨噬细胞增强结肠癌奥沙利铂化疗敏感性 [D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [68] ZHAO X, QU J, LIU X, et al. Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8):1528-1540.
- [69] 邱胜卫, 王彬, 蔡乃亮. 小檗碱对A549细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(7):1521-1526.
- [70] 冯磊, 李响, 孟繁平, 等. 炙甘草多糖对小鼠巨噬细胞再极化的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(9):1080-1085.
- [71] 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]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [72] YU X, XU M, LI N, et al. β -elemene inhibits tumor-promoting effect of M2 macrophages in lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2):514-520.

- [73] CHEN R, LU X, LI Z, et al. Dihydroartemisinin prevents progression and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by inhibiting polarization of macrophages in tumor microenvironment [J]. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 3375-3387.
- [74] SUI H, TAN H, FU J, et al. The active fraction of *Garcinia yunnanensis* suppresses the progression of colorectal carcinoma by interfering with tumor-associated macrophage-associated M2 macrophage polarization *in vivo* and *in vitro* [J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 7387-7403.
- [75] 黄容容, 邓向亮, 罗霞, 等. LBP3促进M2型巨噬细胞向M1型极化的作用研究[C]//第十一届全国免疫学学术大会摘要汇编. 合肥: 中国免疫学会, 2016: 434.
- [76] WU J, ZHANG X X, ZOU X, et al. The effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction and its components on gastric cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 56-64.
- [77] 姜涛, 钱钧, 朱伟, 等. 加味黄芪建中汤通过IL-33介导肿瘤相关巨噬细胞极化的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4294-4297.
- [78] LIU C P, ZHANG X, TAN Q L, et al. NF- κ B pathways are involved in M1 polarization of RAW 264.7 macrophage by polyporus polysaccharide in the tumor microenvironment [J]. *PLoS One*, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0188317.
- [79] DENG X X, JIAO Y N, HAO H F, et al. *Taraxacum mongolicum* extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113978.
- [80] 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.
- [81] 李柳叶. 莲花汤对与TAMs共培养的人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞 TLR4/MyD88 信号转导通路的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [82] LAI Z, YAN Z, CHEN W, et al. *Hedyotis diffusa* Willd suppresses metastasis in 5-fluorouracil-resistant colorectal cancer cells by regulating the TGF- β signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7752-7758.
- [83] CAZZANIGA M E, CORTESI L, FERZI A, et al. Metronomic chemotherapy in triple-negative metastatic breast cancer: the future is now? [J]. *Int J Breast Cancer*, 2017, 2017: 1683060.
- [84] ZHONG J T, YU J, WANG H J, et al. Effects of endoplasmic reticulum stress on the autophagy, apoptosis, and chemotherapy resistance of human breast cancer cells by regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Tumor Biol*, 2017, doi: 10.1177/1010428317697562.

[责任编辑 王鑫]