

· 综述 ·

巨噬细胞极化与中药抗肿瘤机制研究进展

王栋, 王方园, 时浩洋, 赵爽, 孔宪斌, 孟静岩*

(天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 巨噬细胞是一类具有较强可塑性的天然免疫细胞,巨噬细胞极化主要是通过改变其表型和相关功能,对微环境中刺激作出相应的免疫反应。近年来研究发现巨噬细胞极化通过核转录因子- κ B(NF- κ B), c-Jun 氨基末端激酶(JNK), 蛋白激酶B(Akt), 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 信号传导及转录激活蛋白6(STAT6), Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin), 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等多种信号通路及调节因子粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 白细胞介素(IL)-4, IL-10, 转化生长因子- β (TGF- β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ 干扰素(IFN- γ)等参与了骨关节炎、糖尿病、冠心病、乳腺癌、结直肠癌、肺癌等多种疾病的发生发展过程,尤其是恶性肿瘤转移及治疗药物耐药等,而中医药在恶性肿瘤的防治中也占有一席之地。因此,近年来中药及有效成分抗肿瘤具体作用机制的研究成为研究热点。肿瘤微环境对肿瘤的发生发展至关重要,肿瘤相关巨噬细胞的极化参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移等过程。因此,靶向调控肿瘤相关巨噬细胞的极化可能是恶性肿瘤的临床治疗的新靶点。结合近3年国内外相关文献,该文从巨噬细胞极化,巨噬细胞极化的相关通路及调节因子,巨噬细胞极化与乳腺癌、结直肠癌、肺癌等,巨噬细胞极化与中药、中药有效成分及自拟方/经方等抗肿瘤作用4个方面对巨噬细胞极化与中药抗肿瘤机制进行综述,以期对中医药抗肿瘤的临床治疗、基础研究及中药新药的研发提供一定的思路。

[关键词] 巨噬细胞极化; 中药; 抗肿瘤; 信号通路; 调节因子; 肿瘤微环境

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0246-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220428

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211213.1803.005.html>

[网络出版日期] 2021-12-14 11:44

Macrophage Polarization and Anti-tumor Mechanism of Chinese Medicine: A Review

WANG Dong, WANG Fang-yuan, SHI Hao-yang, ZHAO Shuang, KONG Xian-bin, MENG Jing-yan*

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Macrophages are natural immune cells with strong plasticity. The polarization of macrophages mainly responds to stimuli in the microenvironment by changing their phenotype and related functions. In recent years, studies have found that the polarization of macrophages is involved in the occurrence and development of various diseases such as bone arthritis, skin diseases, diabetes, coronary heart disease, breast cancer, colorectal cancer, and lung cancer, especially the metastasis of malignancies and drug resistance, through multiple signaling pathways, including nuclear factor kappa-B(NF- κ B), c-Jun N-terminal kinase(JNK), protein kinase B(Akt), mitogen-activated protein kinase(MAPK), signal transducer and activator of transcription 6(STAT6), Wnt/ β -catenin, and mammalian target of rapamycin(mTOR) and regulatory factors, such as granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF), interleukin(IL)-4, IL-10, transforming growth factor(TGF)- β , tumor necrosis factor(TNF)- α , and interferon- γ (IFN- γ). Chinese medicine is also pivotal in the prevention and treatment of malignancies. In recent years, therefore, the specific anti-tumor mechanism of

[收稿日期] 20211028(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973728);天津市自然科学基金项目(18JCZDJ36600)

[第一作者] 王栋,在读博士,从事中医药抗肿瘤基础研究,E-mail:wangdong7519@163.com

[通信作者] *孟静岩,博士,教授,博士生导师,从事中医药抗肿瘤基础研究,E-mail:mengjy@163.com

Chinese medicine and its active ingredients has become a research hotspot. The tumor microenvironment is crucial to the occurrence and development of tumors. The polarization of tumor-associated macrophages is involved in the proliferation, apoptosis, and metastasis of tumor cells. Therefore, targeted regulation of the polarization of tumor-associated macrophages is a potential target for clinical treatment of malignancies. Based on the research articles published in the past three years, this article reviewed macrophage polarization and the anti-tumor mechanism of Chinese medicine from four perspectives, i. e., macrophage polarization, related pathways and regulatory factors of macrophage polarization, macrophage polarization and breast cancer, colorectal cancer, and lung cancer, and macrophage polarization and anti-tumor effects of Chinese medicine, active ingredients of Chinese medicine, and self-formulated prescriptions/classic prescriptions. This study is expected to provide certain ideas for the clinical treatment, basic research, and development of new Chinese medicine in the treatment of tumors.

[Keywords] macrophage polarization; Chinese medicine; anti-tumor; signaling pathway; regulatory factors; tumor microenvironment

巨噬细胞是人体的一种天然免疫细胞,具有三大主要功能:吞噬、外源性抗原提呈及通过细胞因子和生长因子的分泌的免疫调节作用。作为最早接触抗原的免疫细胞之一,他们的反应对免疫应答的至关重要^[1]。巨噬细胞具有较强的可塑性,巨噬细胞极化(MPP)是调节巨噬细胞功能的有效途径。根据巨噬细胞表型和分泌细胞因子的差异,将巨噬细胞分为M1型和M2型两种类型。M1巨噬细胞具有亲炎症性质,具有高表达抗原的能力,产生白细胞介素(IL)-12, IL-23,并激活T细胞反应,通过分泌促炎细胞因子和一氧化氮(NO)抑制细胞增殖并引起组织损伤。M2巨噬细胞是典型的抗炎性巨噬细胞,表现为抗原表达能力差,IL-12水平低,IL-10, IL-4, IL-13分泌较多,免疫抑制作用明显,主要是促进细胞增殖、组织修复、血管生成和吞噬,以降低炎症的调节^[2]。多项研究发现巨噬细胞的极化在肠炎^[3]、骨关节炎^[4]、糖尿病^[5]、冠状动脉粥样硬化^[6]、肺癌^[7]、乳腺癌^[8]、前列腺癌^[9]、卵巢癌^[10]、结直肠癌^[11]等多种疾病的发生、发展中发挥着重要的临床作用。而目前针对恶性肿瘤的临床治疗,西医的手术治疗、放化疗、靶向治疗、免疫治疗及联合治疗,死亡率、转移率、复发率及耐药性等,严重的威胁着患者的生命安全并影响生活质量及预后,对于临床治疗提出巨大的挑战^[12]。因此,积极地寻找新的治疗手段与研究开发新药迫在眉睫。而对MPP的调节有望为临床肿瘤治疗的新靶点。因此,目前针对靶向巨噬细胞的药物的研究与开发是临床研究的重中之重。而中医药多靶点发挥抗肿瘤作用不容小觑,对MPP调节的相关中医药抗肿瘤作用机制还需进一步深入研究。

1 MPP

MPP与临床上多种疾病的发生发展相关,尤其是恶性肿瘤,抗肿瘤机制可能是通过调控相关信号通路,调节相关细胞因子分泌等。因此,明确巨噬细胞的极化方式,有助于临床治疗与相关新药的研发。MPP主要有3种极化方式,分别为外极化、缺氧极化、固有极化。

1.1 外极化 外源性极化是MPP的一种主要方法,主要是通过CD4⁺T淋巴细胞等分泌细胞因子如 γ 干扰素(IFN- γ), IL-4, IL-13等介导的。一些非细胞因子如低氧、肿瘤相关乳酸的产生,这些途径也驱动MPP。M1巨噬细胞通常由Toll样受体(TLR)激活,最初由T辅助细胞(Th)1淋巴细胞分泌IFN- γ 刺激。M1巨噬细胞分泌IL-1, IL-6, IL-12, IL-23及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等, M1巨噬细胞触发各种免疫反应,包括杀灭病原体和引发炎症,最终引起一系列炎症反应。巨噬细胞被Th2淋巴细胞分泌的IL-4, IL-13转化为M2巨噬细胞, M2巨噬细胞分泌大量IL-10, 触发抗炎和免疫抑制反应,促进受损组织修复^[13]。

1.2 缺氧极化 缺氧是肿瘤微环境(TME)巨噬细胞募集和极化的关键驱动因子。缺氧在大多数实体肿瘤中很常见,而肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)在缺氧区的浓度较高。由于缺氧组织分泌大量趋化因子,低氧诱导因子-1/2(HIF-1/2),内皮素-2(ET-2),巨噬细胞被吸引到缺氧区。损伤相关分子模式(DAM),高迁移率族盒1蛋白(HMGB1)与缺氧诱导的MPP相关^[14]。但缺氧极化与外极化中的低氧状态刺激MPP存在差异,外极化中的低氧状态刺激MPP主要是通过低氧诱导机体微环境产生乳酸,乳

酸进一步影响巨噬细胞的极化,为外源性方式;而缺氧极化则是通过缺氧组织分泌相关因子募集巨噬细胞到缺氧区进而极化的过程,为内源性方式。

1.3 固有极化 固有MPP是指巨噬细胞的起源。TAMS被观察到来源于骨髓来源的循环单核细胞,在组织浸润过程中经历分化。研究发现胚胎最初是循环单核细胞造血的场所,但在发育后期,原代造血转移到骨髓,显著增加骨髓来源单核细胞的数量,巨噬细胞的发育起源与某些局部刺激或极化状态变化有关。骨髓来源的巨噬细胞比胚胎巨噬细胞更容易受到局部信号及后期极化的影响,而胚胎巨噬细胞的可塑性也不如骨髓巨噬细胞^[15]。

因此,了解MPP的机制是非常重要的,通过调节MPP状态,有助于促进或抑制肿瘤进展、转移、预后等及其他相关疾病的炎症反应,具有重要的临床治疗意义。对MPP的调控可能是治疗恶性肿瘤及相关疾病的靶点。

2 MPP相关通路及调节因子

MPP在骨关节炎、溃疡性结肠炎、萎缩性胃炎、皮肤病、结直肠癌等多种临床疾病的发生、发展中发挥重要作用。MPP主要与核转录因子- κ B(NF- κ B), c-Jun氨基末端激酶(JNK),蛋白激酶B(Akt),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),Janus激酶(JAK),信号传导及转录激活蛋白6(STAT6),Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路及调节因子粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),IL-4,IL-10,转化生长因子 β (TGF- β),TNF- α ,IFN- γ 等相关。

2.1 NF- κ B信号通路与MPP NF- κ B信号通路是一种动物细胞中最常见的信号通路,主要参与细胞对应激、细胞因子、自由基、细菌、病毒抗原等刺激的反应,与肿瘤、炎症、自身免疫疾病、病毒感染等相关^[16]。HU等^[17]研究发现槲皮素可通过Akt/NF- κ B信号通路上调TGF- β 和胰岛素样生长因子(IGF)的表达,诱导M2型MPP,滑膜液中TGF- β_1 ,TGF- β_2 的表达,巨噬细胞在滑膜中的比例明显升高,从而为软骨细胞创造一个有利软骨形成的微环境,促进软骨细胞中糖胺聚糖(Gag)的合成。龙脑苷通过抑制溃疡性结肠炎(UC)小鼠结肠组织NF- κ B p65乙酰化作用,上调沉默信息调节因子1(Sirt 1)mRNA和蛋白的表达。因此,龙脑苷抑制M1巨噬细胞介导的炎症反应,并通过调节Sirt 1/NF- κ B信号通路来抑制巨噬细胞介导的UC的发生^[18]。

2.2 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR信号通路与MPP PI3K/Akt/mTOR通路在多种癌症中被激活,被认为是很有前途的治疗靶点。PI3K/Akt/mTOR轴的主要调节因子,包括PI3K, Akt, mTOR及PI3K/Akt/mTOR通路负调控因子蛋白酪氨酸磷酸酶(PTEN)等缺失在恶性肿瘤中具有重要作用。刺激细胞增殖、存活、代谢重编程和侵袭转移、抑制自噬和衰老可能是PI3K/Akt/mTOR轴促进肿瘤转化的作用机制^[19]。PI3K/Akt信号通路可能参与结直肠癌(CRC)细胞衍生的miR-934诱导M2型MPP过程。ZHAO等^[20]采用miR-934模拟物或抗miR-934或人肠癌HCT-8细胞衍生外显子转染处理的人单核细胞白血病THP-1细胞,研究结果发现过表达PTEN可部分减弱miR-934,HCT-8细胞外显子对磷酸化Akt(p-Akt)和p-PI3K表达的增强作用。当与HCT-8细胞衍生外显子,PI3K抑制剂(LY 294002)共培养时,p-Akt和M2标记(CD206, CD163)在PMA处理的THP-1细胞中表达下调。mTOR是调节生长与代谢的一个枢纽分子,是PI3K/Akt下游靶点。研究结果发现Akt/mTOR通路参与程序性死亡受体-配体1(PD-L1)诱导的巨噬细胞向M2表型的极化。PD-L1处理后ERK1/2, Akt/mTOR蛋白表达上调,ERK 1/2总蛋白水平升高,提示ERK1/2, Akt, mTOR在PD-L1诱导的巨噬细胞M2分化过程中被激活^[21]。

2.3 JAK/STAT6信号通路与MPP JAK/STAT通路作为应激的炎症信号通路,JAK/STAT是调节细胞生长、分化、存活和病原体抵抗信号通路中的关键部分,JAK/STAT途径介导细胞因子如IL-4的效应^[22]。YANG等^[23]研究发现小檗碱(BBR)通过激活IL-4/STAT6信号通路,抑制M1型MPP,M1巨噬细胞特异性标记物TNF- α ,IFN- γ 明显减少,M2特异性标记物TGF- β ,IL-10明显增加。BBR干预后可抑制M1型MPP,促进M2型MPP,上调IL-4,STAT6,IL-10的表达,下调TNF- α 的表达。许大勇等^[24]体内外实验结果发现黄芩苷通过JAK1/STAT6信号通路下调IL-12,TNF- α ,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,上调IL-4,IL-10,磷酸化JAK1,磷酸化STAT6的表达,促进巨噬细胞向M2型极化,从而发挥抗炎作用。

2.4 JNK/MAPK信号通路与MPP JNK信号通路是MAPK信号通路的一个重要分支,JNK/MAPK信号通路主要介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号转导系统,通过三级激酶级联的形式调节细胞

周期,生殖、凋亡及细胞应激等^[25]。脱氧胆酸(DCA)诱导MPP主要由M2毒蕈碱乙酰胆碱受体(M2mAChR)介导,Toll样受体2(TLR2)通路受DCA-M2mAChR轴调控,部分参与DCA诱导的MPP过程。WANG等^[26]通过阻断NF- κ B和ERK/JNK通路可明显抑制TNF- α 的产生,DCA干预后可显著上调ERK1/2,JNK和I κ B的磷酸化,提示DCA诱导的MPP可能与TLR2/NF- κ B/ERK/JNK通路有关。LIU等^[27]为探讨NF- κ B通路是否参与前列腺素(PGRN)对LPS促进的M1极化的逆转作用,将PGRN和LPS与PGRN与RAW 264.7细胞共培养。结果表明PGRN抑制LPS诱导的NF- κ B活化,降低I κ B激酶,I κ B α 的磷酸化,减少NF- κ B p65的核易位及其磷酸化。PGRN明显抑制LPS激活的JNK,p38,PGRN中度磷酸化JNK,p38,提示NF- κ B,MAPK/JNK/p38信号通路参与PGRN对脂多糖促进的M1极化的逆转作用。

2.5 Wnt/ β -catenin信号通路与MPP Wnt/ β -catenin通路是一种较为保守的信号通路,Wnt/ β -catenin信号通路异常促进肿瘤干细胞的再生、增殖和分化,从而在肿瘤发生和治疗反应中发挥重要作用。越来越多的研究提示靶向Wnt/ β -catenin信号通路的药物在癌症治疗中的潜在作用^[28]。TIAN等^[29]研究发现在炎症刺激下,Wnt 3a干预后可促进巨噬细胞向M2型MPP,而在M2巨噬细胞中沉默 β -catenin表达可使巨噬细胞与肿瘤细胞共培养时失去巨噬细胞的功能,提示巨噬细胞中Wnt/ β -catenin信号的激活促进了巨噬细胞分化为M2型TAMs,Wnt信号激活通过c-Myc促进M2巨噬细胞的极化。过表达的Fractalkine处理脂多糖诱导的M1型RAW 264.7巨噬细胞,研究结果发现过表达的Fractalkine可上调Wnt 4, β -catenin的表达,下调TNF- α ,IL-6,iNOS的表达,从而抑制M1型巨噬细胞的极化过程^[30]。

由此可见,巨噬细胞在多条信号通路及调节因子的共同作用,参与多种炎症反应和恶性肿瘤的治疗,炎症疾病临床治疗主要是促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞分化,进而发挥抗炎作用;肿瘤临床治疗主要是促进巨噬细胞向M1型巨噬细胞分化,从而发挥抗肿瘤作用。多项研究发现肿瘤微环境与MPP密切相关,通过调节肿瘤微环境相关巨噬细胞的极化可能是肿瘤临床治疗的新策略。

3 TAMs极化

TAMs极化主要是由TME内的肿瘤细胞调控的。随着肿瘤的进展,巨噬细胞的表型比率发生巨

大的变化。早期阶段,巨噬细胞的表型比率对M1巨噬细胞更有利,但当肿瘤细胞进一步发展,M2型细胞的数量急剧增加。M1型巨噬细胞是一种重要的抑瘤细胞,最初作用于TME,抑制肿瘤细胞的生长。M1的巨噬细胞通过吸收CD8⁺T细胞和NK细胞,其分泌的细胞因子如IFN- γ ,GM-CSF,TNF- α 及趋化因子CCL4,CCL5,CCL23,这些调节因子有助于免疫细胞的进一步募集和抗肿瘤途径的信号传递。M1表型巨噬细胞也与IL-12,IL-1和iNOS的表达有关^[31]。

3.1 TAMs极化与肺癌 肺癌是全世界最常见的癌症相关死亡原因。肺癌的发病率、死亡率较高,目前肺癌的临床诊疗手段不尽人意,5年生存率仅4%~17%,积极寻找新的治疗手段及药物是攻克恶性肿瘤的重中之重^[32]。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)是巨噬细胞分化和存活的重要因子,可诱导M2型MPP。过表达的肺癌细胞分泌的M-CSF可被TNF- α 和M1巨噬细胞分泌的IL-1 β 部分上调,上调的TNF- α 或IL-1 β 通过NF- κ B增加肺癌细胞相关因子的表达,促进OCT4介导的M2型MPP,抑制抗肿瘤免疫反应,从而促进肿瘤的发展^[7]。MATHIYALAGAN等^[33]用不同剂量的人参皂苷Rh₂(G-Rh₂)处理M2细胞24h,G-Rh₂以剂量依赖性的方式抑制RAW 264.7衍生的M2巨噬细胞中CD206的表达,M1标记CD16/32的表达以剂量反应的方式同时增加。G-Rh₂有可能将M2表型转变为M1,从而影响TAMs的生物学功能,进一步发挥抗肿瘤作用。

3.2 TAMs极化与乳腺癌 乳腺癌是妇女中最常见的癌症,是对妇女健康和健康的重大威胁,占所有新诊断癌症的30%,是全球女性中与癌症相关的主要死因^[34]。SHU等^[8]在M2极化的细胞模型中发现,整合素 β_3 的阻断或敲除/敲低可抑制巨噬细胞M2极化。上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的表达,PPAR- γ 敲低干预后,巨噬细胞M2极化减少,提示PPAR- γ 的表达和激活参与了整合素 β_3 介导的M2极化。HUANG等^[35]研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)抑制体内TAM浸润,同时也抑制TAM极化为M2巨噬细胞,可能与CSF-1,CCL-2下调,细胞因子IL-6,TGF- β 的调节及M1巨噬细胞相关细胞因子如TNF- α 的相对上调相关。EGCG对NF- κ B活性抑制可能参与该过程。

3.3 TAMs极化与前列腺癌 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤,虽然大多数患者病程缓慢,但晚期

前列腺癌的转移也严重影响着患者的生活质量及预后^[36]。LIU等^[9]研究发现TAMS与前列腺癌对雄激素剥夺治疗的耐药性有关。SEMA 3A在去势耐药前列腺癌(Crpc)的表达中上调,可通过PI3K, Akt的磷酸化促进单核细胞的聚集和向M2型巨噬细胞分化。活化的M2型TAMS可促进癌细胞对雄激素剥夺治疗的耐药。LIU等^[37]研究发现蛋白激酶C ζ (PKC ζ)在前列腺癌组织中的表达增加,PKC ζ 是miR-148A的靶基因。MIR-148A在M2巨噬细胞中高表达,PKC ζ 在M1巨噬细胞中高表达。过表达miR-148A可促进IL-10水平的升高。过表达miR-148A可通过下调PKC ζ 的表达,上调IL-10的表达促进M2MPP。

3.4 TAMs极化与卵巢癌 卵巢癌是最致命的妇科肿瘤。确诊后卵巢癌患者5年以上存活率小于50%。卵巢癌影响所有年龄段的妇女,绝经后高发,初期无特异性的临床症状,75%被诊断时已为晚期^[38]。LE等^[10]为观察雷公藤甲素(TPL)对肿瘤生长和生存期的影响,分为小鼠腹腔注射顺铂(DDP)组,TPL组,DDP+TPL组,免疫组化结果显示DDP+TPL明显抑制CD206和CD31的表达,提示DDP+TPL能有效地减少肿瘤组织中M2巨噬细胞的数量,抑制肿瘤组织中CD31的表达,抑制肿瘤组织中的血管生成。结果表明TPL组,DDP组,DDP+TPL组均下调基质金属蛋白酶-9(MMP-9),MMP-2,血管内皮生长因子(VEGF),p-PI3K,p-Akt的水平,DDP+TPL可抑制肿瘤的侵袭和迁移,其机制可能是通过PI3K/Akt/NF- κ B信号通路抑制M2巨噬细胞的极化。将巨噬细胞与胶原三螺旋重复序列1(CTHRC1)共培养后,巨噬细胞中 β -catenin的表达和磷酸化均显著高于对照组。经SKOV3-CTHRC1细胞培养上清液干预后, β -catenin表达和STAT6磷酸化水平在巨噬细胞中均显著升高,用SKOV3-siCTHRC1细胞培养上清液处理后表达水平明显下降,提示CTHRC1的过表达通过 β -catenin/STAT6信号通路促进M2型MPP^[39]。

3.5 TAMs极化与结直肠癌 结直肠癌是第三大最常见的癌症,也是癌症相关死亡的第四大常见原因。结直肠癌的发病率4%~5%,发病多与年龄、慢性病史和生活方式等个人特征或习惯相关^[40]。LIU等^[41]为探讨Wnt 5a在MPP中的作用,首先用Wnt 5a处理M0巨噬细胞,连续3 d。结果表明Wnt 5a刺激的M0巨噬细胞中发现9.8% CD163⁺巨噬细胞,是M2巨噬细胞的10倍。Wnt 5a刺激后IL-10

蛋白的表达和分泌水平均显著升高,IL-10抗体抑制Wnt 5a诱导的M2极化。Wnt 5a通过调节IL-10分泌,诱导TAMS细胞M2极化,最终促进大肠癌的生长和转移。CHENG等^[11]研究结果发现, β -1,6-葡聚糖与RAW 264.7来源的M2型巨噬细胞共培养, β -1,6-葡聚糖可通过激活Akt/NF- κ B信号通路,MAPK信号通路/TLR2,促进Akt/NF- κ B p65,ERK, JNK的磷酸化,下调IL-10,CD206,Arg-1基因和蛋白的表达,上调TNF- α ,iNOS基因和蛋白的表达,提示 β -1,6-葡聚糖可促进M2型巨噬细胞向M1型MPP,从而发挥抗结直肠癌的作用。

由此可见,TAMs极化参与肺癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的临床治疗,主要是通过促进TAMS向M1型MPP,机制可能与NF- κ B信号通路,PI3K/Akt信号通路,Wnt/ β -catenin信号通路,JAK/STAT6信号通路,JNK/MAPK信号通路及上调TNF- α ,IL-1 β ,M-CSF,iNOS的表达,下调PPAR- γ ,CSF-1,CCL-2,IL-10的表达相关。TAMs极化在恶性肿瘤的临床治疗具有重要的临床意义,且可能为肿瘤治疗的新靶点。

4 TAMs极化与中药抗肿瘤作用

近年来,研究发现TME对癌症的发生发展及转归意义重大。针对TME的调节的相关机制也逐渐明确,基于TAMs极化的研究越来越多,TAMs极化参与肿瘤的侵袭、转移、治疗药物耐药等^[42]。针对TAMs极化的药物的研究与开发也是研究的热点,而中药在抗肿瘤临床治疗中发挥着巨大的作用,中药通过调节TAMs极化从而发挥抗肿瘤作用也是目前研究的重点,下面就从中药、中药有效成分、自拟方/经方等角度对基于TAMs极化的中药抗肿瘤机制进行阐述。

4.1 中药调节TAMs极化 李灿涛等^[43]为研究巴戟天对荷瘤鼠的抑制作用,通过巴戟天乙醇提取物和巴戟天生药进行灌胃干预后,结果发现巴戟天乙醇提取物组和巴戟天生药组均能上调iNOS,降低CD206的表达,且iNOS/CD206的比值也升高,促进巨噬细胞向M1型分化,进一步抑制肿瘤血管的形成,具体作用机制可能与下调VEGF,HIF-1 α ,环氧合酶-2(COX-2)的水平相关。

4.2 中药有效成分调节TAMs极化 二氢青蒿素(DHA)是青蒿素的一种衍生物,不仅可快速、强力的杀灭疟原虫,还具有较好的抗肿瘤药理作用^[44]。CHEN等^[45]为检验DHA抑制M2型TAM极化,加入IL-4,IL-6后M2型TAMs的数量明显增加,而DHA

加入后M2型TAMs的数量显著减少。DHA显著降低了IL-10, VEGFA, MMP-9, MMP-10的表达。M2型TAMs可促进血管形成, DHA可通过显著降低上述基因和细胞因子的表达, 抑制M2型TAM极化, 从而抑制头颈部鳞癌的进展。蒲公英提取物在TAMS微环境中抑制三阴性乳腺癌(TNBC)细胞STAT3和PD-L1的表达。在M2型巨噬细胞中, 蒲公英提取物显著促进M1型巨噬细胞标记物TNF- α , IL-8, iNOS的表达, 而减少M2型标记IL-10, CD206, TGF- β 的表达。因此, 蒲公英提取物可通过抑制IL-10/STAT 3信号通路, 促进巨噬细胞从M2向M1表型的极化, 抑制肿瘤细胞在TAMs微环境中的增殖、迁移和侵袭^[46]。

4.3 自拟方/经方调节TAMs极化 张琦君等^[47]研究肺岩宁方抗肺癌的作用机制, 干预后检测瘤组织块中CD68, CD206和血清中IL-4, IL-10的水平, 结果发现肺岩宁方组IL-4, IL-10, CD206表达水平低于模型对照组, CD68表达高于模型对照组, 提示肺岩宁方可通过下调IL-4, IL-10的表达, 促进TAMs向M1型MPP, 从而发挥抗肿瘤作用。姜涛等^[48]研究加味黄芪建中汤治疗脾虚证荷瘤小鼠的可能机制, 干预后检测细胞因子和巨噬细胞标志物, 结果提示加味黄芪建中汤组IL-13, CD206低于脾虚肺癌组, CD68高于脾虚肺癌组。因此, 加味黄芪建中汤组可下调IL-13的表达, 促进TAMs M2型向M1型巨噬细胞转化。

总之, 中医药在恶性肿瘤等疾病的临床治疗中, 具有重要的临床意义。近年来研究发现中药、中药有效成分、自拟方/经方均可有效的抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等, 促进其凋亡或调节免疫细胞及调节因子分泌, 从而发挥抗肿瘤作用。而中药及有效成分的进一步深入研究, 为靶向抗肿瘤中药新药的研究与开发奠定坚实的基础。

5 小结与展望

本文从MPP角度出发, 对MPP方式(M1和M2巨噬细胞、外极化、缺氧极化、固有极化), MPP相关的信号通路(NF- κ B信号通路, PI3K/Akt/mTOR信号通路, JAK/STAT6信号通路, JNK/MAPK信号通路, Wnt/ β -catenin信号通路等)及调节分子(GM-CSF, IL-4, IL-10, TGF- β , TNF- α , IFN- γ 等)进行综述, 研究结果发现多条信号通路及调节因子诱导MPP参与临床多种疾病的发生、发展与临床治疗、预后等过程。TME与恶性肿瘤的进展及临床疗效、治疗药物耐药等密切相关, TAMs极化主要通过

TME调控, 调控TAMs极化的表型变化, 从而发挥抗肿瘤或促进肿瘤进展甚至转移等过程。因此, TAMs极化可能为肿瘤临床治疗、预防转移、药物耐药等的新靶点。

本文通过对中药调节TAMs极化相关文献整理发现, 中药巴戟天通过下调VEGF, HIF-1 α , COX-2, CD206, 上调iNOS促进MPP, 抑制肿瘤血管形成, 进而抑制肿瘤进展。中药有效成分二氢青蒿素、黄芩素^[49]及蒲公英、冬虫夏草^[50]提取物等多种中药有效成分, 自拟方肺岩宁、乳益平^[51]、消水方^[52]、经方黄芪建中汤等通过调节STAT3/STAT6信号通路, PI3K/NF- κ B信号通路, Notch1信号通路以及调节因子TNF- α , IL-6, TGF- β ₁, iNOS等调控TME, 促进巨噬细胞向M1型MPP, 抑制巨噬细胞向M2型MPP从而发挥抗肿瘤作用。由此可见, 中药及有效成分可通过调控TAMs极化发挥抑制肿瘤发展的作用。

TAMs极化在骨关节炎、皮肤病、糖尿病、冠心病、肺纤维化、缺血性脑损伤、恶性肿瘤等多种疾病中发挥着重要作用, TAMs极化为恶性肿瘤临床治疗提供新策略, 可能作为恶性肿瘤临床治疗的新靶点。常用抗肿瘤中药的活性成分研究, 中药通过多靶点、多通路、多因子发挥抗肿瘤作用机制, 中药抗肿瘤作用的现代化、科学化、国际化, 还需要进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15(2):123-147.
- [2] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877(35):173090-173103.
- [3] MOREIRA T C, MOSSER D M, GONÇALVES R. Macrophage polarization in intestinal inflammation and gut homeostasis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(12):1163-1172.
- [4] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5):555-561.
- [5] LOUISELLE A E, NIEMIEC S M, ZGHEIB C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing [J]. *Transl Res*, 2021, 236(10):109-116.
- [6] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):20-33.

- [7] LU C S, SHIAU A L, SU B H, et al. Oct4 promotes M2 macrophage polarization through upregulation of macrophage colony-stimulating factor in lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):62-70.
- [8] SHU Y, QIN M, SONG Y, et al. M2 polarization of tumor-associated macrophages is dependent on integrin β_3 via peroxisome proliferator-activated receptor- γ up-regulation in breast cancer[J]. *Immunology*, 2020, 160(4):345-356.
- [9] LIU F, WANG C, HUANG H, et al. SEMA3A-mediated crosstalk between prostate cancer cells and tumor-associated macrophages promotes androgen deprivation therapy resistance[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3):752-754
- [10] LE F, YANG L, HAN Y, et al. TPL inhibits the invasion and migration of drug-resistant ovarian cancer by targeting the PI3K/Akt/NF- κ B-signaling pathway to inhibit the polarization of M2 TAMs[J]. *Front Oncol*, 2021, 3389(11):704001-704018.
- [11] CHENG H, SUN L, SHEN D, et al. β -1, 6 glucan converts tumor-associated macrophages into an M1-like phenotype[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 247(56):116715-116783.
- [12] MODEST D P, PANT S, SARTORE-BIANCHI A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109(1):70-83.
- [13] YAN J, HORNG T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12):979-989.
- [14] DÍAZ-BULNES P, SAIZ M L, LÓPEZ-LARREA C, et al. Crosstalk between hypoxia and ER stress response: a key regulator of macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2020, 86(10):2951-2963.
- [15] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6995-7002.
- [16] PFLUG K M, SITCHERAN R. Targeting NF- κ B-inducing kinase (NIK) in immunity, inflammation, and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8470-8483.
- [17] HU Y, GUI Z, ZHOU Y, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145(2):146-160.
- [18] LIU S, SHEN H, LI J, et al. Loganin inhibits macrophage M1 polarization and modulates sirt1/NF- κ B signaling pathway to attenuate ulcerative colitis [J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):628-639.
- [19] XU Z, HAN X, OU D, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(2):575-587.
- [20] ZHAO S, MI Y, GUAN B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):156-164.
- [21] WEI Y, LIANG M, XIONG L, et al. PD-L1 induces macrophage polarization toward the M2 phenotype via ERK/Akt/mTOR [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 402(2):112575-112587.
- [22] FURUE M. Regulation of skin barrier function via competition between AHR axis versus IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 axis: pathogenic and therapeutic implications in atopic dermatitis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11):3741-3752.
- [23] YANG T, WANG R, LIU H, et al. Berberine regulates macrophage polarization through IL-4-STAT6 signaling pathway in *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis[J]. *Life Sci*, 2021, 266(56):118903-118916.
- [24] 许大勇, 李云朋, 魏景梅, 等. 黄芩苷通过调控巨噬细胞M2极化对脊髓损伤大鼠炎症反应的抑制作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2021, 47(1):158-167.
- [25] LU M, WANG Y, ZHAN X. The MAPK pathway-based drug therapeutic targets in pituitary adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10(3):330-339.
- [26] WANG L, GONG Z, ZHANG X, et al. Gut microbial bile acid metabolite skews macrophage polarization and contributes to high-fat diet-induced colonic inflammation[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1-20.
- [27] LIU L, GUO H, SONG A, et al. Progranulin inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via NF- κ B and MAPK pathways [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1):32-41.
- [28] BIAN J, DANNAPPEL M, WAN C, et al. Transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin pathway in colorectal cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2125-2139.
- [29] TIAN X, WU Y, YANG Y, et al. Long noncoding RNA LINC00662 promotes M2 macrophage polarization and hepatocellular carcinoma progression via activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(2):462-483.
- [30] 巩奇明, 姜艳, 卢俊玲, 等. Fractalkine通过激活Wnt/ β -catenin信号通路抑制脂多糖诱导的巨噬细胞M1型极化[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(12):1726-

- 1731.
- [31] FU L Q, DU W L, CAI M H, et al. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Cell Immunol*, 2020, 353(49): 104119-104133.
- [32] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 463-473.
- [33] MATHIYALAGAN R, WANG C, KIM Y J, et al. Preparation of polyethylene glycol-ginsenoside Rh₁ and Rh₂ conjugates and their efficacy against lung cancer and inflammation [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4367-4379.
- [34] ALVÁN MORALES M A, BARRERA RODRÍGUEZ R, SANTIAGO CRUZ J R, et al. Overview of new treatments with immunotherapy for breast cancer and a proposal of a combination therapy [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5686-5699.
- [35] HUANG Y J, WANG K L, CHEN H Y, et al. Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on endometrial, breast, and ovarian cancers [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1481-1494.
- [36] TEO M Y, RATHKOPF D E, KANTOFF P. Treatment of advanced prostate cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70(6): 479-499.
- [37] LIU J, DING D, JIANG Z, et al. Long non-coding RNA CCAT1/miR-148a/PKC ζ prevents cell migration of prostate cancer by altering macrophage polarization [J]. *Prostate*, 2019, 79(1): 105-112.
- [38] CHARKHCHI P, CYBULSKI C, GRONWALD J, et al. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3730-3742.
- [39] BAI Y, YIN K, SU T, et al. CTHRC1 in ovarian cancer promotes M2-like polarization of tumor-associated macrophages via regulation of the STAT6 signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 147(13): 5743-5753.
- [40] DARIYA B, ALIYA S, MERCHANT N, et al. Colorectal cancer biology, diagnosis, and therapeutic approaches[J]. *Crit Rev Oncog*, 2020, 25(2): 71-94.
- [41] LIU Q, YANG C, WANG S, et al. Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 51-63.
- [42] 颜彬, 周钱梅. 肿瘤相关巨噬细胞参与化疗耐药及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 193-202.
- [43] 李灿涛, 卢颖裕, 陈勇儿, 等. 巴戟天对人源结肠癌细胞 HCT-116 移植瘤的抑制作用及机制初步探讨[J]. *食品工业科技*, 2021, doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021050055.
- [44] DAI X, ZHANG X, CHEN W, et al. Dihydroartemisinin: a potential natural anticancer drug [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 603-622.
- [45] 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]. *Onco Targets Ther*, 2020, 182(13): 3375-3387.
- [46] 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(35): 113978-113992.
- [47] 张琦君, 邓海滨, 车勇, 等. 肺岩宁方对 Lewis 荷瘤小鼠肿瘤相关性巨噬细胞极化的调控作用研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(4): 1-4, 19.
- [48] 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.
- [49] HE S, WANG S, LIU S, et al. Baicalein potentiated m1 macrophage polarization in cancer through targeting PI3K γ /NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 3389(12): 743837-743849.
- [50] LI J, CAI H, SUN H, et al. Extracts of *Cordyceps sinensis* inhibit breast cancer growth through promoting M1 macrophage polarization via NF- κ B pathway activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260(38): 112969-112985.
- [51] YANG R, XIE Y, LI Q, et al. Ruyiping extract reduces lung metastasis in triple negative breast cancer by regulating macrophage polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141(58): 111883-111897.
- [52] JIN Z, SHEN C, ZHANG H, et al. Chinese medicine Xiaoshui decoction inhibits malignant pleural effusion in mice and mediates tumor-associated macrophage polarization by activating autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249(60): 112412-112426.

[责任编辑 张丰丰]