

- protects against dextran sulfate sodium-induced chronic ulcerative colitis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 149-156.
- [61] 钱英明, 徐进, 陈靓, 等. 小檗碱减轻DSS诱导的结肠上皮细胞损伤的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(18): 2714-2718.
- [62] Li C L, Liu M G, Deng L, et al. Oxyberberine ameliorates TNBS-induced colitis in rats through suppressing inflammation and oxidative stress via Keap1/Nrf2/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154899.
- [63] Ma H P, Xing C, Wei H T, et al. Berberine attenuates neuronal ferroptosis via the AMPK-NRF2-HO-1-signaling pathway in spinal cord-injured rats[J]. *Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113227.
- [64] Cheng J J, Ma X D, Zhang H T, et al. 8-Oxypalmatine, a novel oxidative metabolite of palmatine, exhibits superior anti-colitis effect via regulating Nrf2 and NLRP3 inflammasome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113335.
- [65] 高欣茹, 许文涛. 萝卜硫素纳米颗粒及其生物学应用[J]. *生物技术通报*, 2025, 41(1): 62-73.
- [66] Calabrese E J, Kozumbo W J. The phytoprotective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105283.
- [67] Wang X, Chen X X, Zhou W Q, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 708-722.

## 中药活性成分调控免疫细胞抗脑胶质瘤作用机制研究进展

段成思, 刘志勇\*, 孔怡梦, 史兰云, 王松龄  
(河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002)

**摘要:** 脑胶质瘤属于中枢神经系统恶性肿瘤, 胶质母细胞瘤是其亚型之一, 恶性程度较高, 西医治疗预后不佳, 并且免疫细胞在胶质母细胞瘤免疫微环境中功能失调, 是影响抗肿瘤效应的重要因素。中药活性成分在改善胶质母细胞瘤免疫微环境、激活固有及适应性免疫细胞功能方面具有显著作用, 其中姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷 Rg3、黄芩素等可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 恢复自然杀伤细胞活性, 促进树突状细胞成熟及抗原递呈, 抑制髓源性抑制细胞扩增, 增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞效应功能, 干预细胞外基质重塑, 调控调节性 T 细胞、调节性 B 细胞免疫抑制作用, 从多靶点、多信号通路重塑胶质母细胞瘤免疫微环境, 并且有一部分具备穿越血脑屏障能力, 为脑胶质瘤局部免疫调控提供了可行策略。本文梳理近年来中药活性成分调控免疫细胞改善胶质母细胞瘤免疫微环境的研究进展, 以期对相关治疗及新型免疫联合策略开发提供理论依据, 并为后续临床转化研究提供方向。

**关键词:** 中药; 活性成分; 免疫细胞; 脑胶质瘤; 胶质母细胞瘤

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)05-1578-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.022

脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 胶质母细胞瘤为其恶性程度最高的亚型, 具有高度侵袭、生长迅速、复发率高等特点<sup>[1]</sup>, 中位总生存期仅 8 个月<sup>[2]</sup>。手术、放疗、化疗等手段虽取得一定进展, 但胶质母细胞瘤具有高度异质性的特点, 对放化疗耐受, 预后仍不理想<sup>[3]</sup>。近年来, 肿瘤免疫治疗成为新的研究热点,

但胶质母细胞瘤免疫微环境以免疫抑制为主, 导致免疫检查点抑制剂、免疫疫苗等疗法在胶质母细胞瘤中的疗效受限<sup>[4]</sup>。中药活性成分具有多靶点、多层次调控免疫系统能力, 可调节免疫细胞功能状态, 改善肿瘤微环境, 激活免疫效应细胞杀伤功能, 从而发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。此外, 部分中药活性成分能够穿越血脑屏障 (blood-brain barrier,

**收稿日期:** 2026-02-03

**基金项目:** 国家中医优势专科建设项目 (国中医药医政函 [2024] 90 号); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 [2018] 134 号)

**作者简介:** 段成思 (2001—), 男, 硕士在读, 从事临床中医药学研究。E-mail: wydcs13507622801@163.com

\* **通信作者:** 刘志勇 (1979—), 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 从事临床中医药学研究。E-mail: lzy2007668@163.com

BBB) 或通过载体实现靶向递送, 为脑胶质瘤治疗提供更多路径<sup>[6-7]</sup>。因此, 本文在系统梳理脑胶质瘤免疫微环境特征基础上, 从不同免疫细胞出发, 梳理近年来中药活性成分调控免疫细胞、改善脑胶质瘤免疫微环境的研究进展, 以期为相关治疗及药物研发提供参考。

## 1 脑胶质瘤免疫微环境概述

胶质母细胞瘤以显著免疫抑制为特征, 其肿瘤微环境呈结构性、功能性双重封闭, 免疫细胞功能被抑制且重塑以支持肿瘤生长<sup>[8]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 占肿瘤免疫细胞的 30% ~ 50%, 通过分泌白细胞介素 (interleukin, IL) -10、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、促血管生成因子抑制 T 细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞来形成免疫逃逸环境<sup>[9-10]</sup>。CD8<sup>+</sup>T 细胞的耗竭、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的富集, 以及树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的未成熟状态会进一步加剧局部免疫瘫痪<sup>[11-12]</sup>; 髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 通过耗竭营养物质及生成活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 来抑制免疫效应<sup>[13]</sup>。中药活性成分可通过多靶点调控干预免疫网络, 阻断 TAMs 向 M2 型倾斜, 降低抑制因子水平, 并改善 DC、NK 细胞功能<sup>[14]</sup>。代表性成分 (如姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷 Rg3 等) 可跨越 BBB 直接作用于肿瘤微环境, 适用于长期辅助治疗<sup>[15-16]</sup>。胶质母细胞瘤分为经典型、间质型和前神经型, 其免疫景观与分型密切相关<sup>[17]</sup>。其中, 间质型胶质母细胞瘤免疫抑制显著, TAMs、MDSCs 数量增多, 并且信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路活跃; 经典型胶质母细胞瘤呈中度免疫抑制; 前神经型胶质母细胞瘤浸润少, 呈“免疫冷肿瘤”特征。因此, 亚型差异影响免疫治疗及调控策略响应异质性。

## 2 中药活性成分调控固有免疫细胞抗脑胶质瘤

脑胶质瘤免疫微环境中 TAMs、NK、DC、MDSCs 受抑制, 中药活性成分可多靶点、多信号通路调控其功能, 恢复抗肿瘤水平<sup>[18]</sup>。

2.1 TAMs TAMs 为胶质母细胞瘤免疫浸润主导群体, 其中 M2 型巨噬细胞在肿瘤侵袭、免疫逃逸及血管生成中发挥关键作用<sup>[19]</sup>。在胶质母细胞瘤微环

境中, TGF- $\beta$ 、IL-10、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平升高, 使 TAMs 向促肿瘤表型偏移, 而中药活性成分可调控其极化方向, 重塑功能谱系, 恢复抗肿瘤免疫应答。Jiang 等<sup>[20]</sup> 细胞实验表明, 姜黄素可抑制 STAT3 磷酸化, 降低 M2 型巨噬细胞相关分子 [如精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg1) 等] 活性, 升高肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等 M1 型标志物水平, 促使 TAMs 由免疫抑制向抗肿瘤表型转变。Luís 等<sup>[16]</sup> 证实, STAT3 信号通路在胶质母细胞瘤免疫抑制中处于核心地位, 而姜黄素能抑制该信号通路, 阻断巨噬细胞向 M2 型极化、血管生成及肿瘤迁移。Fu 等<sup>[21]</sup> 研究发现, 人参皂苷 Rg3 联合 STING 激动剂可重建肿瘤微环境, 增加 M1 型 TAMs 数量, 减少 M2 型 TAMs 数量。人参皂苷 Rh2 可用于肿瘤原位疫苗和系统免疫治疗, 促进免疫微环境重塑<sup>[22]</sup>。白藜芦醇通过阻断磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、STAT3 信号通路, 减少 TAMs 促肿瘤因子生成, 从而部分恢复 TAMs 的吞噬功能<sup>[23-24]</sup>。川芎嗪通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低 M2 相关因子水平, 减弱促血管生成作用, 从而改善微环境<sup>[25]</sup>。黄芩素可降低 IL-10、TGF- $\beta$  水平, 使 TAMs 恢复抗肿瘤能力, 抑制脑胶质瘤细胞迁移与侵袭<sup>[26]</sup>。综上所述, 中药活性成分通过抑制巨噬细胞向 M2 型极化, 促进 M1 型巨噬细胞激活, 阻断 STAT3、PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低 IL-10、TGF- $\beta$  水平, 促使 TAMs 向抗肿瘤表型重塑, 改善胶质母细胞瘤免疫微环境。

2.2 NK 细胞 NK 细胞是固有免疫中关键效应群, 其功能在胶质母细胞瘤免疫抑制微环境下衰竭<sup>[27]</sup>。肿瘤分泌 TGF- $\beta$ 、IL-6、前列腺素 E2, 降低 NK 细胞穿孔素、颗粒酶 B 活性<sup>[28]</sup>。中药活性成分可促进 NK 活化, 恢复杀伤分子与活化受体水平, 升高干扰素- $\gamma$  (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ ) 水平或抑制免疫逃逸, 增强抗肿瘤免疫<sup>[29]</sup>。Gao 等<sup>[30-31]</sup> 研究证实, 灵芝多糖能增加 NK 细胞数量, 升高穿孔素、颗粒酶 B 活性, 改善免疫失衡。黄芪多糖可促进 NK 细胞增殖与功能恢复, 升高 IFN- $\gamma$  水平, 增强其在肿瘤微环境中的效应<sup>[32]</sup>, 同时具有穿透部分 BBB 能力, 为调控脑胶质瘤局部免疫微环境提供理论依据<sup>[33]</sup>。姜黄素可正向调节 NK

细胞功能, 增强 NK 细胞毒性, 升高 NK 细胞组 2 成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 受体水平, 提高对肿瘤细胞识别敏感性<sup>[34]</sup>。苦参碱可增强 NK 细胞杀伤能力, 通过抑制肿瘤免疫逃逸延长其效应持续性<sup>[35]</sup>。综上所述, 中药活性成分通过升高 NK 细胞数量与细胞毒性, 增强 IFN- $\gamma$ 、穿孔素、颗粒酶 B、NKG2D 表达, 实现 NK 细胞功能整体强化。

**2.3 DC 细胞** DC 细胞是连接固有、适应性免疫的关键枢纽, 其成熟及抗原递呈能力影响 T 细胞激活<sup>[36]</sup>。胶质母细胞瘤中 TGF- $\beta$ 、IL-10 水平升高, 促进 DC 不成熟。中药活性成分可升高成熟标志物水平, 增强抗原递呈及免疫刺激因子分泌, 重塑微环境, 并激活 T 细胞<sup>[37]</sup>。姜黄素可升高 CD8、CD86、主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex class II, MHC-II) 等表达, 增强 DC 细胞抗原递呈能力, 升高 IL-12 水平, 增强初始 T 细胞活化能力, 间接促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞对脑胶质瘤细胞的毒性作用<sup>[38-39]</sup>。人参多糖可增强 DC 吞噬与抗原递呈功能, 促进 T 细胞活化, 同时调节免疫微环境朝向激活状态, 是潜在的肿瘤疫苗免疫佐剂<sup>[40-41]</sup>。白藜芦醇通过促进 IL-12 产生, 增强 DC 诱导辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1 免疫极化能力, 强化细胞毒性 T 淋巴细胞反应, 从而推动胶质母细胞瘤微环境由抑制向激活转变<sup>[42]</sup>。此外, 藿香精油活性成分可促进 DC 成熟功能<sup>[43]</sup>, 并与抗炎、抗菌药物产生协同作用<sup>[44]</sup>。综上所述, 中药活性成分通过促进 DC 成熟, 增强抗原递呈、IL-12 水平, 强化 T 细胞活化并推动 Th1/CD8<sup>+</sup>T 细胞效应, 改善胶质母细胞瘤免疫抑制微环境。

**2.4 MDSCs** MDSCs 是维持胶质母细胞瘤免疫抑制微环境的关键因素, 通过 ARG1、iNOS 等来抑制分子消耗营养底物, 产生 ROS, 削弱 T 细胞及 NK 功能。中药活性成分可抑制 MDSCs 扩增, 降低关键酶活性, 阻断信号通路, 减轻免疫抑制, 恢复抗肿瘤效应。Wang 等<sup>[45]</sup>研究发现, 姜黄素通过调控 STAT3 通路抑制 MDSCs 扩增, 降低 Arg1、iNOS 活性, 从而使 T 细胞在肿瘤微环境中维持较稳定的能量代谢及活化状态。Neamah 等<sup>[46]</sup>研究证实, 白藜芦醇通过拮抗 MDSCs 介导的 T 细胞功能抑制, 促进 T 细胞恢复增殖能力与细胞因子分泌功能, 延缓免疫耗竭。人参皂苷 Rg3 通过减少 MDSCs 向肿瘤组织浸润, 抑制 STAT3 活化, 重塑免疫微环

境, 维持 T 细胞效应功能<sup>[47]</sup>。苦参碱可降低多种免疫抑制酶类活性, 减轻微环境中免疫抑制压力, 提升 T 细胞生存能力及效应功能<sup>[48-49]</sup>。综上所述, 中药活性成分通过抑制 MDSCs 扩增或浸润, 阻断 STAT3 信号通路, 降低 Arg1 等抑制因子水平, 减轻免疫抑制, 恢复 T 细胞效应功能, 从而改善胶质母细胞瘤免疫耗竭。

### 3 中药活性成分调控肿瘤浸润性淋巴细胞介导的适应性免疫抗脑胶质瘤

适应性免疫在抗肿瘤中发挥关键作用, 以肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 为代表的适应性免疫细胞群构成胶质母细胞瘤免疫微环境重要部分, 胶质母细胞瘤通过程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1)、程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)、TGF- $\beta$ 、IL-10 诱导 T 细胞耗竭与功能衰竭。中药活性成分通过多靶点调控可恢复 T 细胞功能, 抑制 Treg 过度免疫抑制, 平衡适应性免疫谱系<sup>[50]</sup>。

**3.1 T 细胞及调节性 T 细胞** T 细胞是脑胶质瘤免疫治疗核心群体, 其中 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导肿瘤裂解, CD4<sup>+</sup>T 细胞在抗原呈递及细胞因子分泌中发挥关键作用<sup>[51]</sup>。胶质母细胞瘤中 PD-L1、TGF- $\beta$ 、IL-10 水平升高, STAT3 过度活化, 从而削弱 T 细胞持久性与细胞毒性, 呈耗竭表型。中药活性成分可调控细胞因子水平, 修复免疫检查点, 改善代谢微环境, 增强抗胶质母细胞瘤免疫。Salih 等<sup>[52-53]</sup>研究发现, 姜黄素可抑制肿瘤细胞活性及免疫细胞表面 PD-L1 表达, 使 PD-1/PD-L1 信号轴丧失核心免疫抑制功能, 促进 T 细胞功能恢复, 并增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞穿孔素、颗粒酶 B 活性, 提升细胞毒性。Liu 等<sup>[54]</sup>研究表明, 姜黄素通过调节 NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路, 促进 Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ , 增强细胞毒性免疫应答。白藜芦醇可调节 T 细胞亚群平衡, 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1、Th17 分化, 增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖与迁移能力<sup>[55]</sup>, 并通过干预 PI3K/Akt、STAT3 信号通路, 使 T 细胞在胶质母细胞瘤免疫抑制微环境中维持细胞功能, 改善线粒体能量代谢, 为持续抗肿瘤效应提供能量支持。Li 等<sup>[56-57]</sup>研究表明, 苦参碱可促进 T 细胞增殖, 并诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 分化, 升高 IL-2、IFN- $\gamma$  水平, 增强抗肿瘤免疫应答, 降低炎

症相关因子水平,改善T细胞在肿瘤微环境中的生存状态。黄芪多糖可增强CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞数量和淋巴细胞增殖能力,诱导Th1优势免疫应答,在综合免疫调节策略中被视为稳定免疫效应的重要组成部分<sup>[58]</sup>,并通过促进IFN- $\gamma$ 、IL-2等效应因子分泌,在抗脑胶质瘤免疫干预中具有协同价值<sup>[32]</sup>。综上所述,中药活性成分通过促进Th1偏向,增强CD8<sup>+</sup>T细胞毒性,抑制PD-1/PD-L1或STAT3信号通路,实现T细胞活化与耗竭逆转,改善胶质母细胞瘤适应性免疫抑制。

胶质母细胞瘤中Treg细胞增多为免疫抑制标志,叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3,FOXP3)表达升高及TGF- $\beta$ 持续释放抑制T细胞使Treg成为阻碍抗肿瘤免疫关键因素<sup>[59]</sup>。Liang等<sup>[60]</sup>研究发现,肿瘤或外周血中Treg数量、FOXP3表达升高常与胶质瘤患者不良预后相关,因此削弱Treg免疫抑制能力,抑制FOXP3/TGF- $\beta$ 信号通路,恢复CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞数,成为当前免疫治疗的重要方向。Maruyama等<sup>[61]</sup>实验证明,姜黄素可阻断Smad家族蛋白(Smad family proteins,Smad)2/Smad3信号通路,干扰Treg诱导过程,降低其在肿瘤微环境中的比例。伴随Treg数量减少,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞获得更大活化空间,免疫效应逐渐恢复<sup>[62]</sup>,同时姜黄素可调节促炎与抗炎因子平衡,改善免疫微环境<sup>[63]</sup>。Huang等<sup>[64-65]</sup>研究表明,人参皂苷Rh2可通过抑制肿瘤细胞分泌趋化因子水平,减少Treg向肿瘤浸润,提升CD8<sup>+</sup>T细胞比例,使免疫反应向抗肿瘤方向倾斜,与现有免疫治疗联用时可进一步增强CD8<sup>+</sup>T细胞浸润及杀伤能力。白藜芦醇可通过减少Treg分泌,降低IL-10水平,从而抑制免疫抑制效应,解除T细胞扩增与功能限制,推动免疫微环境向肿瘤清除状态转变<sup>[66]</sup>。此外,黄芩素通过抑制TGF- $\beta$ /Smad信号通路,削弱Treg维持抑制性表型能力,降低其免疫抑制性增殖,为CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞释放更多功能空间,间接增强抗肿瘤免疫效应<sup>[67-68]</sup>。综上所述,中药活性成分通过抑制FOXP3或TGF- $\beta$ /Smad信号通路,阻断Treg浸润及IL-10分泌,增强细胞毒性免疫,从而促进胶质母细胞瘤免疫激活。

3.2 B细胞及调节性B细胞 调节性B细胞(regulatory B cells,Breg)通过分泌IL-10、TGF- $\beta$ 来促进免疫抑制,其数量增加与肿瘤免疫逃逸相关<sup>[69]</sup>。中药活性成分可调控B细胞功能,抑制Breg细胞激活<sup>[70]</sup>。Huang等<sup>[71]</sup>动物实验证明,姜黄素能重新

调控Breg亚群组成与功能,调节IL-10水平与免疫平衡。白藜芦醇可限制Breg细胞扩增,调节B细胞抗原呈递功能,改变其在肿瘤微环境中单向促进免疫抑制特性<sup>[72]</sup>。综上所述,中药活性成分通过降低IL-10水平或限制Breg细胞扩增及功能,削弱Breg细胞介导的免疫抑制,恢复T细胞数量,促进肿瘤微环境向抗肿瘤重塑。

#### 4 中药活性成分调控其他因素抗脑胶质瘤

胶质母细胞瘤的高度侵袭性与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑密切相关,胶原、层粘连蛋白、透明质酸、蛋白聚糖异常沉积,整合素、CD44介导PI3K/Akt、TGF- $\beta$ 等信号通路激活,会促进肿瘤迁移、血管生成及免疫逃逸,限制NK细胞浸润,诱导TAMs免疫抑制型极化<sup>[73-74]</sup>。姜黄素、人参皂苷、槲皮素等可抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-2、MMP-9活性,维持ECM稳态,改善免疫细胞浸润条件<sup>[75-76]</sup>。

中药活性成分可跨越BBB、血液-脑肿瘤屏障(blood-brain tumor barrier,BBTB)或调控屏障功能,从而改善脑内分布,支撑局部免疫调控与抗肿瘤作用。研究表明,黄芩素、小檗碱、姜黄素、槲皮素等可增强屏障通透性并抑制肿瘤增殖<sup>[77-78]</sup>。

中药活性成分通过多信号通路网络干预STAT3、PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、MAPK等信号通路,抑制免疫抑制因子,调节TAMs、MDSCs表型,增强DC成熟及CD8<sup>+</sup>T、NK细胞功能,限制信号代偿激活,从而呈现“多信号轴-多免疫细胞-网络层级重塑”协同免疫调控的特征<sup>[79-80]</sup>。

具体见图1、表1。

#### 5 结语与展望

近年来,中药活性成分调控免疫细胞抗脑胶质瘤的研究不断发展,姜黄素、人参皂苷Rg3、白藜芦醇、黄芩素等中药活性成分作用于TAMs、MDSCs、DC、T细胞等免疫轴线,干预肿瘤促进环节,激活抗肿瘤免疫效应。未来在该方面应深化探索,首先,构建跨免疫细胞信号通路整合模型,揭示关键节点与主导环路,通过系统生物学及单细胞/空间组学精细描绘免疫微环境;其次,强化活性成分药动学与脑内分布研究,关注BBB转运、代谢及脑区富集,避免“体外强效、体内弱效”;最后,推进组合用药与联合免疫策略,如与PD-1抗体、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法、DC疫苗协同,从而降低免疫不良反应,提升疗效。

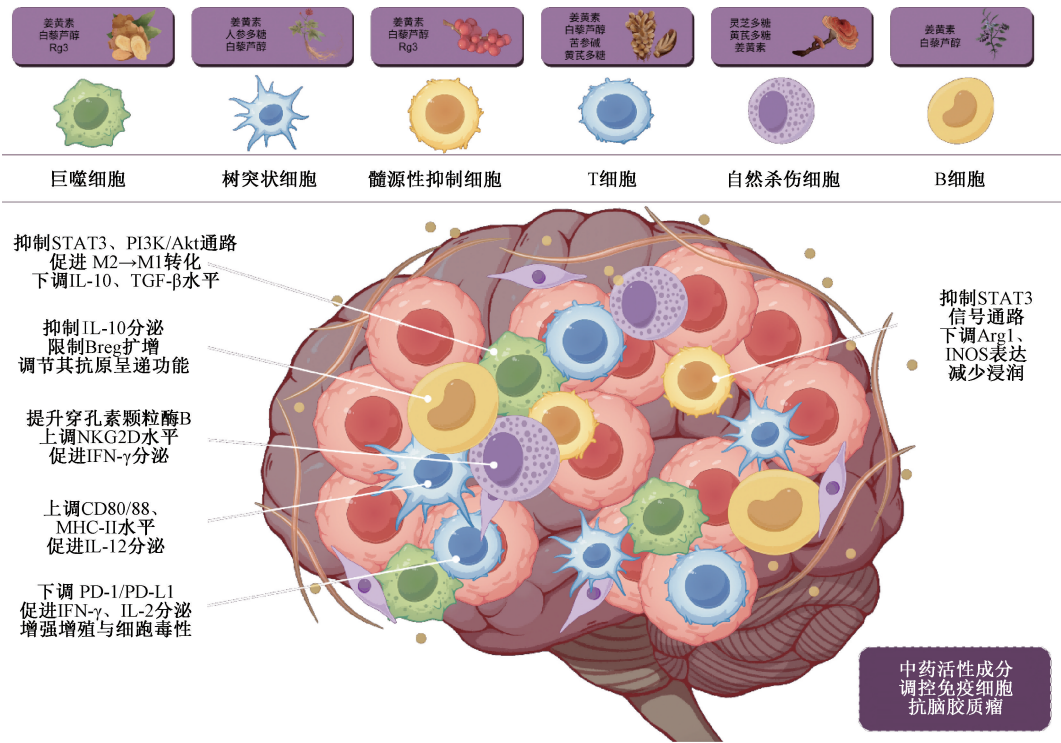


图1 中药活性成分调控免疫细胞抗脑胶质瘤作用

表1 中药活性成分调控免疫细胞抗脑胶质瘤作用机制

| 免疫细胞  | 中药活性成分   | 来源     | 研究对象            | 剂量                       | 调节免疫具体作用机制  | 文献      |
|-------|----------|--------|-----------------|--------------------------|---|---------|
| TAMs  | 姜黄素      | 姜黄     | U87、RAW264.7 细胞 | 2.5、5、10、20、40、80 μmol/L | 抑制 p-STAT3 表达,降低 M2 型标志物水平,升高 M1 型标志物水平,使 TAMs 向抗肿瘤表型转变 | [16,20] |
|       | 人参皂苷 Rg3 | 人参     | U87、RAW264.7 细胞 | 100 μmol/L               | 增加 M1 型 TAMs 数量,减少 M2 型 TAMs 数量,重塑肿瘤微环境                 | [21-22] |
|       | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | LN229、U87-MG 细胞 | 20 μmol/L                | 阻断 PI3K/Akt、STAT3 信号通路,降低 TAMs 促肿瘤因子水平,恢复 TAMs 吞噬能力     | [23-24] |
|       | 川芎嗪      | 川芎     | C6 细胞           | 25、50 μmol/L             | 调控 NF-κB 信号通路,降低 M2 型相关因子水平,降低促血管生成作用                   | [25]    |
| NK 细胞 | 黄芩素      | 黄芩     | U87 细胞          | 25、50、100 μmol/L         | 抑制 IL-10、TGF-β 水平,恢复 TAMs 杀伤能力                          | [26]    |
|       | 灵芝多糖     | 灵芝     | C6 细胞           | 25、50 μmol/L             | 增加 NK 细胞数量,升高穿孔素、颗粒酶 B 活性,提升细胞毒性                        | [30-31] |
|       | 黄芪多糖     | 黄芪     | U87 细胞          | 100 μmol/L               | 升高 IFN-γ 水平,增强 NK 细胞效应功能                                | [32-33] |
| DC    | 姜黄素      | 姜黄     | U87、H-Meso-1 细胞 | 5、10、20 μmol/L           | 增强 NK 细胞毒性,升高 NKG2D 受体表达,提升肿瘤细胞识别敏感性                    | [34]    |
|       | 苦参碱      | 苦参     | U87、HeLa 细胞     | 25、50、100 μmol/L         | 增强 NK 细胞杀伤功能,抑制肿瘤免疫逃逸                                   | [35]    |
|       | 姜黄素      | 姜黄     | T98G 细胞         | 25、50、100 μmol/L         | 升高 CD80、CD86、MHC-II 表达和 IL-12 水平,增强抗原递呈能力,促进 T 细胞活化     | [38-39] |
|       | 人参多糖     | 人参     | T98G 细胞         | 50、100 μmol/L            | 增强 DC 吞噬与抗原递呈能力,促进 T 细胞活化                               | [40-41] |
| MDSCs | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | U251 细胞         | 25、50 μmol/L             | 升高 IL-12 水平,增强 DC 诱导 Th1 型免疫极化                          | [42]    |
|       | 藿香精油     | 藿香     | U87 细胞          | 25、50 μmol/L             | 促进 DC 成熟,与抗炎和抗菌药物协同作用                                   | [43-44] |
|       | 姜黄素      | 姜黄     | C57BL/6 小鼠      | 50、100 mg/kg             | 调控 STAT3 信号通路,抑制 MDSCs 扩增,降低 Arg1、iNOS 活性,恢复 T 细胞功能     | [45]    |
|       | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | U251 细胞         | 25、50 μmol/L             | 拮抗 MDSCs 介导的 T 细胞功能抑制                                   | [46]    |
|       | 人参皂苷 Rg3 | 人参     | BALB/c 小鼠       | 5、10 mg/kg               | 减少 MDSCs 向肿瘤组织浸润,抑制 STAT3 信号通路,维持 T 细胞效应功能              | [47]    |
|       | 苦参碱      | 苦参     | U87、H22 细胞      | 25、50、75 μmol/L          | 降低免疫抑制酶活性,提升 T 细胞生存能力                                   | [48-49] |

续表 1

| 免疫细胞     | 中药活性成分   | 来源     | 研究对象                | 剂量                                      | 调节免疫具体作用机制   | 文献 |
|----------|----------|--------|---------------------|---|--|----|
| T 细胞     | 姜黄素      | 姜黄     | U87、A549 细胞         | 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$               | 逆转 PD-1/PD-L1 信号轴,增强 CD8 <sup>+</sup> T 细胞穿孔素 [52-54] 与颗粒酶 B 活性,促进 Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ |    |
|          | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | U251 细胞, C57BL/6 小鼠 | 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ , 25、50 mg/kg | 促进 CD4 <sup>+</sup> T 细胞向 Th1、Th17 分化,增强 CD8 <sup>+</sup> T 细胞的增殖与迁移能力,促进线粒体生物能量代谢恢复 [55]      |    |
|          | 苦参碱      | 苦参     | C57BL/6 小鼠          | 25、50 mg/kg                             | 促进 T 细胞增殖,诱导 CD4 <sup>+</sup> T 细胞向 Th1 分化, [56-57] 升高 IL-2、IFN- $\gamma$ 水平,降低抑制性细胞因子水平       |    |
|          | 黄芪多糖     | 黄芪     | BALB/c 小鼠           | 25、50 mg/kg                             | 增加 CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> T 细胞数,提升淋巴细胞增殖能力, [32-58] 诱导 Th1 优势免疫应答                  |    |
| 调节性 T 细胞 | 姜黄素      | 姜黄     | C57BL/6 小鼠          | 5 mg/kg                                 | 抑制 FOXP3 表达,阻断 Smad2/Smad3 信号通路, [61-63] 降低 Treg 水平  |    |
|          | 人参皂苷 Rh2 | 人参     | C57BL/6 小鼠          | 10 mg/kg                                | 减轻 Treg 向肿瘤浸润,抑制趋化因子,增加 CD8 <sup>+</sup> T 细胞数量 [64-65]  |    |
|          | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | U251 细胞             | 20、40 $\mu\text{mol/L}$                 | 降低 Treg 细胞中 IL-10 水平,抑制免疫抑制效应, [66] 启动效应免疫反应   |    |
|          | 黄芩素      | 黄芩     | U87、HeLa 细胞         | 25 $\mu\text{mol/L}$                    | 抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,降低 Treg 免疫抑制 [67-68] 能力   |    |
| 调节性 B 细胞 | 姜黄素      | 姜黄     | U87、HCT116 细胞       | 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$               | 调控 Breg 亚群组成与功能,降低 IL-10 水平,调节 [71] 免疫平衡   |    |
|          | 白藜芦醇     | 葡萄、虎杖等 | U251、CCL-86 细胞      | 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$               | 限制 Breg 细胞扩增,调节 B 细胞抗原呈递功能, [72] 减少抑制信号输入  |    |

参考文献:

[ 1 ] Liu Y, Zhou F, Ali H, *et al.* Immunotherapy for glioblastoma; current state, challenges, and future perspectives[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(12): 1354-1375.

[ 2 ] 康筱曼, 李俊霖, 陈雯琳, 等. 2024 年度我国脑胶质瘤领域研究进展[J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(6): 1437-1448.

[ 3 ] Lin H, Liu C X, Hu A K, *et al.* Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma; mechanistic insights and clinical perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 31.

[ 4 ] Ser M H, Webb M J, Sener U, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and glioblastoma; A review on current state and future directions[J]. *J Immunother Precis Oncol*, 2024, 7(2): 97-110.

[ 5 ] Jenca A, Mills D K, Ghasemi H, *et al.* Herbal therapies for cancer treatment; A review of phytotherapeutic efficacy[J]. *Biologics*, 2024, 18: 229-255.

[ 6 ] Liu S Y, Jin X Y, Ge Y Y, *et al.* Advances in brain-targeted delivery strategies and natural product-mediated enhancement of blood-brain barrier permeability[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23: 382.

[ 7 ] Zhai K, Siddiqui M, Abdellatif B, *et al.* Natural compounds in glioblastoma therapy: Preclinical insights, mechanistic pathways, and outlook[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10): 2317.

[ 8 ] Tang F S, Wang Y L, Zeng Y H, *et al.* Tumor-associated macrophage-related strategies for glioma immunotherapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 78.

[ 9 ] Sharnap, Aaroe A, Liang J Y, *et al.* Tumor microenvironment in glioblastoma; Current and emerging concepts[J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1): vdad009.

[ 10 ] Wang M J, Zhou Z J, Wang X, *et al.* Natural killer cell awakening: unleash cancer-immunity cycle against glioblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 588.

[ 11 ] Dong J C, Cui J Y, Guo Y, *et al.* Research progress and challenges of the PD-1/PD-L1 axis in gliomas[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14: 123.

[ 12 ] Noor L, Upadhyay A, Joshi V. Role of T lymphocytes in glioma immune microenvironment: Two sides of a coin[J]. *Biology*, 2024, 13(10): 846.

[ 13 ] Ren R Y, Xiong C Y, Mar Y, *et al.* The recent progress of myeloid-derived suppressor cell and its targeted therapies in cancers[J]. *Med Comm*, 2023, 4(4): e323.

[ 14 ] Huang Q, Pan X E, Zhu W H, *et al.* Natural products for the immunotherapy of glioma[J]. *Nutrients*, 2023, 15(12): 2795.

[ 15 ] Zhu Y, Liang J M, Gao C F, *et al.* Multifunctional ginsenoside Rg3-based liposomes for glioma targeting therapy[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 641-657.

[ 16 ] Luís Â, Amaral L, Domingues F, *et al.* Action of curcumin on glioblastoma growth: A systematic review with meta-analysis of animal model studies[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2): 268.

[ 17 ] Martinez-lage M, Lynch T M, Bi Y T, *et al.* Immune

- landscapes associated with different glioblastoma molecular subtypes[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7: 203.
- [18] Miao K Y, Liu W C, Xu J T, *et al.* Harnessing the power of traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions to boost cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277243.
- [19] Andersen R S, Anand A, Harwood D S L, *et al.* Tumor-associated microglia and macrophages in the glioblastoma microenvironment and their implications for therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4255.
- [20] Jiang M J, Qi Y, Huang W, *et al.* Curcumin reprograms TAMs from a protumor phenotype towards an antitumor phenotype *via* inhibiting MAO-A/STAT6 pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3473.
- [21] Fu Q, Lu Z Q, Chang Y, *et al.* Ginseng extract (ginsenoside RG3) combined with STING agonist reverses TAM/M2 polarization to inhibit TNBC evolution[J]. *Ind Crop Prod*, 2024, 222: 119589.
- [22] Li C H, Lei D, Huang Y D, *et al.* Remodeling the tumor immune microenvironment through hydrogel encapsulated G-Rh2 *in situ* vaccine and systemic immunotherapy[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 29: 101281.
- [23] Wu M I, Song D Y, Li H, *et al.* Resveratrol enhances temozolomide efficacy in glioblastoma cells through downregulated MGMT and negative regulators-related STAT3 inactivation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9453.
- [24] 齐帆, 赵晓平, 范小璇, 等. 中医药调控肿瘤微环境治疗脑胶质瘤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 303-314.
- [25] Yang S J, Wu S D, Dai W L, *et al.* Tetramethylpyrazine: A review of its antitumor potential and mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764331.
- [26] Wang R L, Wang C Y, Lu L H, *et al.* Baicalin and baicalein in modulating tumor microenvironment for cancer treatment: A comprehensive review with future perspectives[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107032.
- [27] Hosseinalizadeh H, Habibi R M, Mohammadi R A, *et al.* Natural killer cell immunotherapy in glioblastoma[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13: 113.
- [28] Zhou Y Q, Cheng L, Liu L, *et al.* NK cells are never alone; crosstalk and communication in tumour microenvironments[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 34.
- [29] Lee Y, Shin H, Kim J. *In vivo* anti-cancer effects of resveratrol mediated by NK cell activation[J]. *J Innate Immun*, 2021, 13(2): 94-106.
- [30] Gao X L, Homayoonfal M. Exploring the anti-cancer potential of *Ganoderma lucidum* polysaccharides (GLPs) and their versatile role in enhancing drug delivery systems; a multifaceted approach to combat cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 324.
- [31] 张玉坤, 姚阳, 杨宝学. 灵芝多糖的药理学研究进展[J]. *菌物研究*, 2024, 22(1): 22-38.
- [32] He Z Q, Liu X Y, Qin S M, *et al.* Anticancer mechanism of *Astragalus* polysaccharide and its application in cancer immunotherapy[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(5): 636.
- [33] 袁巧, 谢丽英, 陈朝俊. 黄芪多糖减轻大鼠中动脉闭塞模型大鼠的血脑屏障损伤: 基于抑制 P2X7R 通道[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(11): 1705-1711.
- [34] Focaccetti C, Palumbo C, Benvenuto M, *et al.* The combination of bioavailable concentrations of curcumin and resveratrol shapes immune responses while retaining the ability to reduce cancer cell survival[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 232.
- [35] Huan D Q, Hop N Q, Son N T. Oxymatrine: A current overview of its health benefits[J]. *Fitoterapia*, 2023, 168: 105565.
- [36] Yuan B Y, Wang G Q, Tang X, *et al.* Immunotherapy of glioblastoma: Recent advances and future prospects[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 18(5): 2055417.
- [37] Shen M Y, Li Z, Wang J, *et al.* Traditional Chinese herbal medicine: harnessing dendritic cells for anti-tumor benefits[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1408474.
- [38] Fekete T, Pazmandi K. Phytochemicals as modulators of dendritic cell functions: implications for tolerogenic cell-based therapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1653803.
- [39] Mirza S, Penny C, Jain N K, *et al.* Curcumin mediated dendritic cell maturation by modulating cancer associated fibroblasts-derived exosomal miRNA-146a [J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(Suppl 2): S649-S657.
- [40] Xiong H T, Han X P, Cai L, *et al.* Natural polysaccharides exert anti-tumor effects as dendritic cell immune enhancers[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1274048.
- [41] 王迪, 李钧, 侯兵乔, 等. 中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4346-4358.
- [42] Alesci A, Nicosia N, Fumia A, *et al.* Resveratrol and immune cells: A link to improve human health[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 424.
- [43] Leong W, Huang G X, Liao W L, *et al.* Traditional patchouli essential oil modulates the host's immune responses and gut microbiota and exhibits potent anti-cancer effects in Apc<sup>Min/+</sup> mice[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106082.
- [44] Grazul M, Kwiatkowski P, Hartman K, *et al.* How to naturally support the immune system in inflammation—essential oils as immune boosters[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2381.
- [45] Wang T T, Wang J, Jiang H, *et al.* Targeted regulation of tumor microenvironment through the inhibition of MDSCs by curcumin loaded self-assembled nano-filaments[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100304.
- [46] Neamah W H, Rutkovsky A, Abdullah O, *et al.* Resveratrol attenuates 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) and their functions[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4667.
- [47] Zhu Y, Wang A N, Zhang S Y, *et al.* Paclitaxel-loaded ginsenoside Rg3 liposomes for drug-resistant cancer therapy by dual targeting of the tumor microenvironment and cancer

- cells[J]. *J Adv Res*, 2022, 49: 159-173.
- [48] Chen Y, Ma M Y, Xu F. The safety and efficacy of Compound Kushen Injection with chemoradiotherapy for the outcomes of lung and gastrointestinal cancers: A PRIMSA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine*, 2024, 103(14): e36758.
- [49] Nong Y X, Qin H J, Wei L Y, et al. Oxymatrine inhibits PD-L1 by downregulating IFN- $\gamma$  to promote ferroptosis and enhance anti-PD-L1 efficacy in liver cancer[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 2427-2440.
- [50] Li S Q, Chen X, Shi H, et al. Tailoring traditional Chinese medicine in cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24: 27.
- [51] Ravi V M, Neidert N, Will P, et al. T-cell dysfunction in the glioblastoma microenvironment is mediated by myeloid cells releasing interleukin-10[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 925.
- [52] Salih D J, Barsoom S H, Ahmed G F, et al. Curcumin inhibits IFN- $\gamma$ -induced PD-L1 expression via reduction of STAT1 phosphorylation in A549 non-small cell lung cancer cells[J]. *Saudi Pharm J*, 2025, 33(3): 16.
- [53] Li S Q, Zhu X R, Qin B C, et al. Curcumin in colorectal cancer: mechanistic insights, pharmacological limitations, and translational perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1667731.
- [54] Liu M H, Wang J Y, Song Z, et al. Regulation mechanism of curcumin mediated inflammatory pathway and its clinical application: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1642248.
- [55] Zhang W, Zhang R H, Chang Z G, et al. Resveratrol activates CD8<sup>+</sup> T cells through IL-18 bystander activation in lung adenocarcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1031438.
- [56] Li X, He L, Ou Y H, et al. Oxymatrine inhibits melanoma development by modulating the immune microenvironment and targeting the MYC/PD-L1 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111000.
- [57] 曹建, 魏润杰, 邓茹芸, 等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望[J]. *中草药*, 2019, 50(3): 753-760.
- [58] Kong F M, Chen T Q, Li X J, et al. The current application and future prospects of astragalus polysaccharide combined with cancer immunotherapy: A review[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737674.
- [59] Guo X Y, Zhang G H, Wang Z N, et al. A novel Foxp3-related immune prognostic signature for glioblastoma multiforme based on immunogenomic profiling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 3501-3517.
- [60] Liang L, Yan B, Liu Y Y, et al. FOXP3 contributes to TMZ resistance, prognosis, and immune infiltration in GBM from a novel pyroptosis-associated risk signature[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4534080.
- [61] Maruyama T, Kobayashi S, Nakatsukasa H, et al. The curcumin analog GO-Y030 controls the generation and stability of regulatory T cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687669.
- [62] Fu X, He Y N, Li M, et al. Targeting of the tumor microenvironment by curcumin[J]. *Biofactors*, 2021, 47(6): 914-932.
- [63] Jalilian E, Abolhasani-zadeh F, Afgar A, et al. Neutralizing tumor-related inflammation and reprogramming of cancer-associated fibroblasts by curcumin in breast cancer therapy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20770.
- [64] Huang M Y, Chen Y C, Lyu W Y, et al. Ginsenoside Rh2 augmented anti-PD-L1 immunotherapy by reinvigorating CD8<sup>+</sup> T cells via increasing intratumoral CXCL10[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 198: 106988.
- [65] Qian J N, Jiang Y Y, Hu H Y. Ginsenosides: an immunomodulator for the treatment of colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1408993.
- [66] Nowacka A, Sniegocka M, Smuczynski W, et al. The potential application of resveratrol and its derivatives in central nervous system tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13338.
- [67] Yu G, Chen L Z, Hu Y H, et al. Antitumor effects of baicalin and its mechanism via TGF $\beta$  pathway in cervical cancer HeLa cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5527190.
- [68] Wang J M, Wu Z H, Peng J Y, et al. Multiple roles of baicalin and baicalein in the regulation of colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1264418.
- [69] Flores-borja F, Blair P. Mechanisms of induction of regulatory B cells in the tumour microenvironment and their contribution to immunosuppression and pro-tumour responses[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 209(1): 33-45.
- [70] Chen Y Q, Fan W S, Zhao Y 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.
- [71] Huang J, Wu T T, Zhong Y B, et al. Effect of curcumin on regulatory B cells in chronic colitis mice involving TLR/MyD88 signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 731-742.
- [72] Yao Y J, Zhu J W, Qin S S, et al. Resveratrol induces autophagy impeding BAFF-stimulated B-cell proliferation and survival by inhibiting the Akt/mTOR pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115139.
- [73] Mohiuddin E, Wakimoto H. Extracellular matrix in glioblastoma: opportunities for emerging therapeutic approaches [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(8): 3742-3754.
- [74] Collado J, Boland L, Ahrendsen J T, et al. Understanding the glioblastoma tumor microenvironment: leveraging the extracellular matrix to increase immunotherapy efficacy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1336476.
- [75] Islam M T, Jang N H, Lee H J. Natural products as regulators against matrix metalloproteinases for the treatment of cancer[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 794.
- [76] Liang D, Liu L, Zhao Y J, et al. Targeting extracellular matrix through phytochemicals: a promising approach of multi-step actions on the treatment and prevention of cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1186712.
- [77] Ter Linden E, Abels E R, Van Solinge T S, et al. Overcoming barriers in glioblastoma-advances in drug delivery strategies[J].

- Cells*, 2024, 13(12): 998.
- [78] Dewanjee S, Dua T K, Bhattacharjee N, et al. Natural products as alternative choices for p-glycoprotein (P-gp) inhibition[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 871.
- [79] Yang C, Li D, Ko C N, et al. Active ingredients of traditional Chinese medicine for enhancing the effect of tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133050.
- [80] Wang S C, Liu C Y, Yang C X, et al. PI3K/AKT/mTOR and PD-1/CTLA-4/CD28 pathways as key targets of cancer immunotherapy (review) [J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(6): 567.

## 中药调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症作用机制研究进展

朱赓达, 闫理想, 陈海静, 刘倩, 杨曦, 张莹, 史哲新\*  
(天津中医药大学第一附属医院, 中医国家临床医学研究中心, 天津 300381)

**摘要:** 免疫性血小板减少症是一种常见的自身免疫性出血性疾病, 发病机制复杂, 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 (JAK) /信号传导及转录激活蛋白 (STAT)、核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、神经源性位点缺口同源蛋白 (Notch)、程序性死亡受体 1 (PD-1) /程序性死亡配体 1 (PD-L1) 等多条信号通路密切相关。中药具有多靶点、多成分、多信号通路的特点, 广泛用于自身免疫性疾病的治疗中, 虽然目前关于其调控免疫性血小板减少症信号通路的报道众多, 但缺乏系统归纳。因此, 本文对中药调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症作用机制进行综述, 发现它可通过抑制氧化应激、自噬和炎症反应, 调节细胞免疫平衡和 M2 型巨噬细胞极化等机制来促进巨核细胞的增殖、成熟及分化, 进而增加血小板数量, 改善免疫性血小板减少症的出血、乏力等症状, 为中医临床治疗本病及相关新药开发提供思路。

**关键词:** 中药; 免疫性血小板减少症; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; JAK/STAT 信号通路; NF- $\kappa$ B 信号通路; MAPK 信号通路; Notch 信号通路; PD-1/PD-L1 信号通路

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2026)05-1586-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.023

免疫性血小板减少症是一种以免疫介导的血小板破坏和生成障碍为特征的出血性疾病, 临床常表现为反复出现皮肤黏膜等部位, 甚至是内脏出血<sup>[1-2]</sup>, 严重影响患者生活质量, 也为其带来巨大的经济负担<sup>[3]</sup>。免疫性血小板减少症的发病机制复杂, 包括免疫平衡失调、细菌病毒感染、胃肠道微生物群紊乱、环境和生活方式因素、药物诱发、遗传易感性等<sup>[4-6]</sup>, 然而目前西药治疗本病存在激素药物依赖、药物作用靶点单一、患者反应率低、复发率高、药物不良反应较多、药物经济负担重等诸多局限<sup>[7]</sup>, 因此, 寻找其他更安全有效、经济实惠的手段是相关研究的重点内容。中医药以整体观念和辨证论治为核心, 从宏观层面调节多系统平衡和多器官功能, 在改善免疫性血小板减少症患者出血、乏力等症状, 减少疾病复发等方面发挥显著作用<sup>[8]</sup>。因此, 本文总结中药

调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症的作用机制, 以期为本病临床治疗及相关新药开发提供理论支撑。

### 1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

1.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与免疫性血小板减少症的关系 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target protein of rapamycin, mTOR) 信号通路在调控细胞生长和增殖、免疫应答、代谢调控发挥重要作用<sup>[9]</sup>。既往研究发现, 微小 RNA (microRNA, miRNA) 可影响巨核细胞生成、血小板生成及免疫调节, 免疫性血小板减少症患者骨髓间充质干细胞凋亡能力增强。其中, miR-98-5p 能通过调控胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 表达来降低胰岛素样生长因子 2 (insulin like growth factor 2,

收稿日期: 2025-10-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82104618); 天津市名中医传承工作室建设项目 (tjmzy2406)

作者简介: 朱赓达 (2000—), 男, 博士在读, 从事中医疗治血液病研究。E-mail: 1241852610@qq.com

\*通信作者: 史哲新 (1966—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合治疗血液病研究。E-mail: shzhx0604@163.com