

中药通过调控巨噬细胞极化防治肺癌的研究进展

张茂福¹, 陈玉婵¹, 陈露露¹, 赵海宏¹, 宋忠阳^{2*}, 张志明^{3*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020; 3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 肺癌发病率和病死率居高不下, 而且症状隐匿, 发病机制复杂, 多数患者就诊时已处于中晚期, 目前本病治疗手段以手术、放疗、化疗、靶向治疗为主, 但存在不良反应多、生活质量差等局限。巨噬细胞作为肿瘤免疫疗法中的一线免疫细胞, 参与肺癌增殖、凋亡、迁移、生长全过程, 在早期表现为抗肿瘤的 M1 表型, 而在进展过程中表现为促肿瘤的 M2 表型, 故抑制后者及促进其向前者转化可抑制本病发生发展。中医具有辨证论治与整体观念的独特优势, 在肺癌的治疗与预防中发挥着重要作用, 能减轻药物不良反应, 提高机体免疫力, 并可通过调控巨噬细胞极化失衡起到治疗作用。本文对中药通过调控巨噬细胞极化防治肺癌的研究进展进行归纳总结, 以期对相关临床药物研发及靶向治疗提供新思路。

关键词: 中药; 肺癌; 巨噬细胞; 极化

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)07-2297-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.025

肺癌是癌症相关死亡的主要原因, 发病率与死亡率位居前列^[1-2], 目前本病治疗手段包括手术、放疗、化疗、靶向治疗, 但由于肿瘤进展和转移, 总体预后较差^[3-5], 故寻求新的药物作用靶点是重要研究方向。免疫疗法作为本世纪肿瘤治疗领域的重大突破, 已成为改善肿瘤患者存活的最有希望的治疗手段之一。

巨噬细胞是免疫系统中可塑性最强的细胞, 在维持体内平衡、组织修复和免疫方面具有重要作用^[6], 可干预肿瘤的恶性进展, 在肿瘤微环境中至少存在 2 种亚型, 分别为经典活化 M1 型和替代活化 M2 型, 两者在不同诱导剂的作用下经历不同形式的极化, 分别发挥促炎、抗炎作用。另外, 巨噬细胞具有较强的可塑性, M1 型巨噬细胞比率与生存率呈正相关, 故阻断 M2 型极化或促进 M2 型复极为 M1 型来发挥抗肿瘤活性是肿瘤免疫治疗的重要研究方向^[7-8]。中医具有整体观念及辨证论治的优势, 可通过调控巨噬细胞极化发挥抗肺癌的作用, 故本文对该方面的研究进展进行归纳总结, 以期对相关临床防治提供理论基础。

1 巨噬细胞极化及调控肺癌的机制

1.1 巨噬细胞概述 巨噬细胞及其吞噬活性最早于 1908 年被发现, 是先天免疫应答的重要组成部分^[9]。最初, 人们普遍认为健康和疾病中的组织巨噬细胞来源于循环单核细胞^[10]。然而, 在胚胎发育过程中, 在多个器官系统中发

现起源于卵黄囊的驻留组织巨噬细胞, 导致研究人员对巨噬细胞起源的理解发生了巨大变化。目前, 大量证据表明肺部的巨噬细胞具有双重来源, 既可以分化为来自骨髓干细胞的循环单核细胞, 也可以来源于源自胚胎卵黄囊和胎儿肝脏的原始巨噬细胞。巨噬细胞作为肺部最具代表性的免疫细胞, 在清除细胞碎片、免疫监视、调控炎症等方面发挥重要作用。肺泡巨噬细胞和 Kupffer 细胞来源于胎儿肝脏单核细胞, 而小胶质细胞来源于早期胚胎发育中的红髓样祖细胞^[11-12]。巨噬细胞不仅具有调节吞噬、外源性抗原呈递、细胞因子分泌的作用, 而且在系统代谢、造血、血管生成、恶性肿瘤繁殖中发挥作用^[13]。

1.2 巨噬细胞极化 M1 巨噬细胞由粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 配体或 1 型辅助性 T 细胞 (thelper 1, Th1) 型细胞因子激活^[14-16], 其特征是促炎细胞因子高表达和高抗原呈递, 在促进炎症、杀死微生物、对抗肿瘤方面起着关键作用。M1 巨噬细胞释放大量的促炎细胞因子, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23。此外, M1 巨噬细胞高表达 CD40、CD64、CD68、CD80、CD86 和人白细胞 DR 抗原^[17-18]。M2 巨噬细胞由巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-colony-

收稿日期: 2024-11-08

基金项目: 国家卫健委胃肠肿瘤诊治重点实验室项目 (NLDTG2020014); 甘肃省科技重大专项-科技领军人才 (21ZDKA0014); 甘肃省中西医结合肿瘤临床医学研究中心基金资助项目 (18JR2FA001, zxxl2021-8); 甘肃省科技计划基金 (重点研发计划) 资助项目 (22YF7FA); 甘肃省教育厅创新项目 (2022B-108); 兰州市科技项目 (2023-2-49)

作者简介: 张茂福 (1998—), 男, 硕士生, 从事中医药防治肿瘤研究。E-mail: zzhangmaofu@163.com

* **通信作者:** 宋忠阳 (1991—), 男, 博士, 主治医师, 从事中医药防治肿瘤研究。E-mail: gslszongzhongyang@163.com

张志明 (1964—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治肿瘤研究。E-mail: zhangzhiming@163.com

stimulating factor, M-CSF)、Th2 型细胞因子、免疫复合物 (immune complexis, IC)、补体成分激活^[19-20]。M2 巨噬细胞在抗炎和免疫调节过程中起着关键作用,并参与组织修复和重塑。M2 巨噬细胞分泌抗炎细胞因子,包括转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、IL-10、CC 趋化因子配体 18 (chemokine ligand18, CCL18)、CCL22。此外, M2 巨噬细胞高表达 CD163、CD206、CD209、清道夫受体 A (scrationger receptor A, SR-A)、B 族 I 类清道夫受体 SR-B1 (scavenger receptor class B type I, SR-B I)、CCL2 等。M2 巨噬细胞在分泌组织修复所需的促纤维化因

子、参与抗炎反应和免疫调节等方面发挥重要作用^[21-22]。

M1/M2 巨噬细胞极化在肺癌进展中起关键作用。研究表明,在肺癌早期,以 M1 表型巨噬细胞为主,通过表达多种促炎细胞因子、趋化因子和效应分子,抑制肺癌细胞的生长;在肺癌中晚期, M1 表型逐步向 M2 表型转化,以 M2 表型巨噬细胞为主,促进肺癌细胞的生长、侵袭、转移。因此,靶向抑制 M2 表型及促进 M2 表型向 M1 表型的转化可纠正巨噬细胞极化失衡,是防治肺癌的潜在靶点^[23-25]。

具体见图 1。

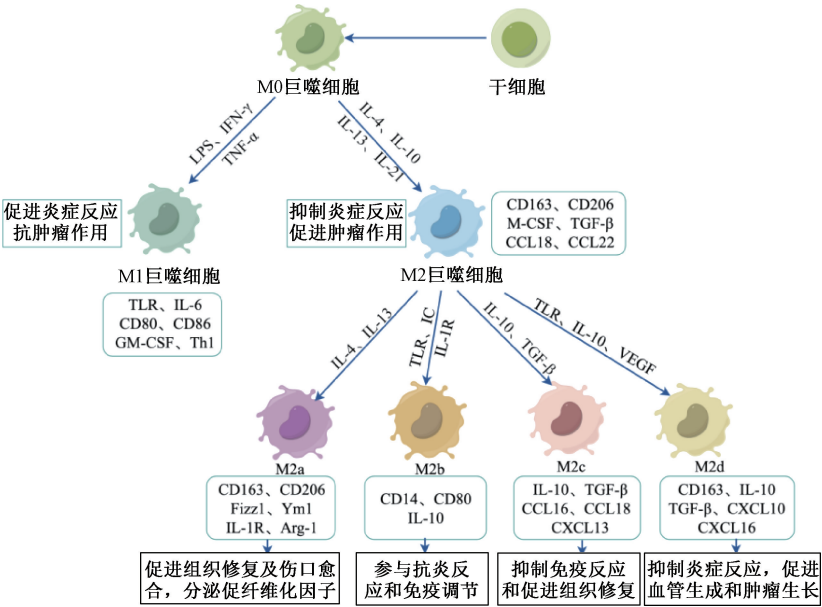


图 1 巨噬细胞来源、分类及作用

1.3 巨噬细胞极化调控肺癌机制

1.3.1 M-CSF 机制 集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 是调节造血谱系细胞生长、增殖、分化的主要生长因子^[26-27],而 M-CSF 由各种类型的细胞分泌,包括成纤维细胞、基质细胞、肿瘤细胞等^[28-29]。研究表明,不同类型的肺癌患者血清中 M-CSF 水平均升高,并且分泌的 M-CSF 增加肿瘤内 M2 巨噬细胞的增殖,从而促进肿瘤的转移。M-CSF 是巨噬细胞分化和存活的重要因素,可诱导 M2 巨噬细胞极化, Lu 等^[30]研究显示, M1 巨噬细胞分泌的 IL-1β、TNF-α 可导致 M-CSF 水平升高,并通过核因子-κB (nuclear factor kappaB, NF-κB) 升高肺癌细胞相关因子水平,促进八聚体结合转录因子 4 (recombinant octamer binding transcription factor 4, OCT4) 介导的 M2 型基质金属蛋白酶 (matrixmetalloproteinase, MMP) 生成,抑制抗肿瘤免疫反应,从而促进肿瘤的发展。Li 等^[31]研究表明, LINC00240 反向 RNA 调控启动子甲基化 (LINC00240 antisense RNA regulating promoter methylation, LARRPM) 通过升高 CSF1 启动子的 DNA 甲基化水平来抑制 CSF1 转录,而 CSF1 是 LARRPM 在抑制 M2 巨噬细胞浸润中的关键介质,且 LARRPM 能使 A549、H1975 细胞的侵袭能力减弱。

综上所述, LARRPM 通过抑制肺腺癌细胞和巨噬细胞来限制肺腺癌的进展。

1.3.2 外泌体机制 外泌体是由细胞内多囊泡与细胞膜融合而形成,携带有多种生物活性物质,包括蛋白质、脂质、DNA、mRNA、微小 RNA (microRNA) 等^[32-34]。研究显示,外泌体作用后的巨噬细胞可以进一步增强肺癌细胞的侵袭能力,且促进肺癌细胞发生上皮间质转化,升高 MMP9、MMP2、上皮钙黏蛋白 (epitheia cadherin, E-cadherin) 表达^[35-36];外泌体 miRNAs 可促进巨噬细胞转变为 M2 表型,分泌促血管生成因子,负责血管生成、肿瘤生长和转移;肺腺癌的外泌体 miR-A、miR-B 可促进巨噬细胞向 M2 型转变,并通过靶向脂肪酶成熟因子 1 (lipase maturation factor 1, LMF1) 来影响巨噬细胞的极化^[37]。在 miR-130a 模拟物转染肺癌巨噬细胞中,与细胞活化 M2 巨噬细胞 CD206、IL-10、CCL22 表型相关的标志物和细胞因子水平降低,而与选择性活化 M1 调控巨噬细胞 CD80、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNF-α 表型相关的细胞因子和标志物水平升高,出现 M2 向 M1 表型的倾斜,起到抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的作用^[38]。另外,肿瘤细胞来源的外泌体 miR-

770 通过靶向丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 1 (mitogenactivated protein kinase kinase kinase 1, MAP3K1) 抑制 M2 巨噬细胞极化以抑制 NSCLC 细胞的侵袭^[39]。

1.3.3 ROS 机制 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 对于诱导和维持 M1 型巨噬细胞极化至关重要^[40-42]。研究显示, ROS 可以调控 NF- κ B、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路, 促进巨噬细胞相关促炎基因表达, 而在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH) 氧化酶抑制剂干预后, 过氧化物的积累减少, p38 MAPK、转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、NF- κ B 通路的激活受到抑制, 最终导致 M1 相关标志物 iNOS、TNF- α 、IL-6 表达降低。巨噬细胞中抗氧化酶过氧化氢蛋白 5 (peroxiredoxins-5, Prx5) 的缺乏可以诱导肺癌发生 M2 型巨噬细胞极化, 并促进共培养肺癌细胞的增殖和迁移。相反, *N*-乙酰半胱氨酸通过抑制 ROS 的生成, 进而抑制 Prx5 缺陷及巨噬细胞的 M2 样极化, 升高炎症因子水平, 最终抑制共培养肺癌细胞的增殖和迁移^[43-46], 表明巨噬细胞中 Prx5 的缺乏可通过 ROS 依赖性 M2 样极化促进肺癌发生发展。

1.3.4 转录因子机制 STAT6 作为 STAT 家族成员在细胞分化和细胞因子产生中发挥重要作用^[47-48], 且可以调节巨噬细胞 M2 样相关特异性基因精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1)、甘露糖受体 C 型 1 (recombinant mannose receptor c type 1, MRC1) 等表达。研究表明, 伊马替尼可通过抑制 STAT6 磷酸化和核易位在体外阻止由 IL-13 或 IL-4 诱导的巨噬细胞 M2 样极化, 使细胞表面标志物 CD206 和 M2 样基因 Arg-1、巨噬细胞半乳糖型 C 型凝集素 2、MRC1、E-cadherin、CCL2 表达降低, 从而降低 NSCLC 的转移能力^[49]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 是巨噬细胞极化的重要调节因子, 可通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的产生, 促使巨噬细胞向 M2 型转化, 抑制肺癌细胞的增殖与生长^[50]。肌腱膜纤维肉瘤原癌基因转录因子 (c-musculoaponeurotic-fibrosarcoma, c-Maf) 已被证明对巨噬细胞自我更新至关重要^[51-52], 它在极化的 M2 样巨噬细胞中表达, 且在极化的 M1 样巨噬细胞中的异位表达会进入 M2 样表型。研究表明, c-Maf 在人 NSCLC 的 2 个单核细胞/巨噬细胞亚群中表达, 与肺癌的增殖、迁移密切相关^[53]。

具体见图 2。

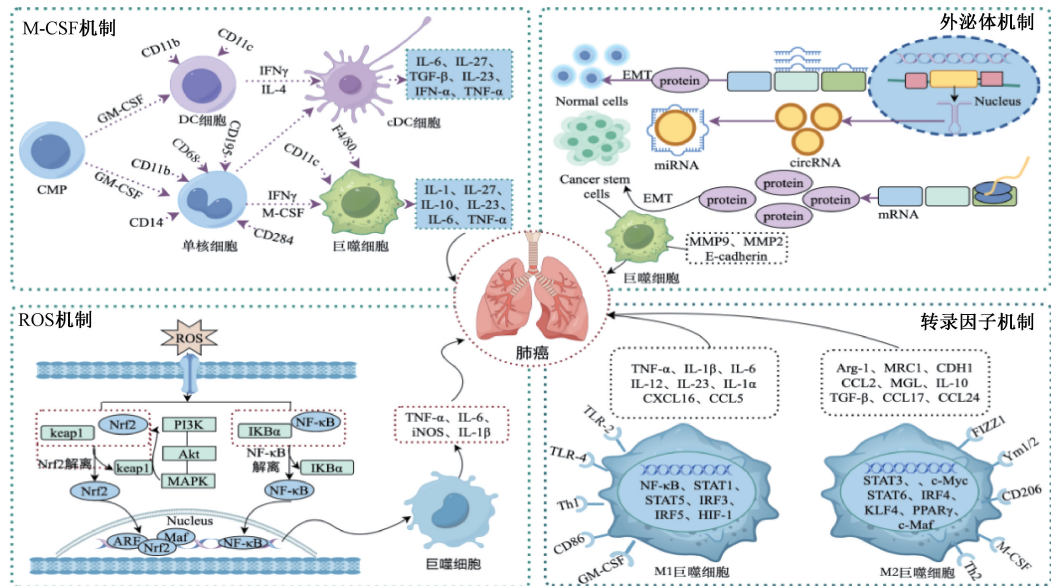


图 2 巨噬细胞极化调控肺癌的机制

2 中药调节巨噬细胞极化干预肺癌

2.1 单味中药及有效成分 黄精在调节免疫、抗炎、抗肿瘤方面发挥重要作用^[54]。侯亚琴^[55]研究显示, 黄精能升高 M1 型巨噬细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 水平, 降低 M2 型巨噬细胞相关的标记基因和蛋白 CD206、Arg-1 表达, 抑制 M2 巨噬细胞的极化, 同时促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化, 同时通过降低 M2 型巨噬细胞迁移相关蛋白 MMP2、MMP9 表达来抑制肺癌细胞迁移。

白术内酯 II 是从白术中提取的倍半萜单体, 具有抗肿瘤活性。蒋宗荃等^[56]研究表明, 白术内酯 II 能降低 M2 型巨噬细胞特异性基因 Arg-1 mRNA 表达, 升高 M1 型巨噬细胞

相关炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 水平。此外, 它可通过降低 TLR4、p-p65、NF- κ B p65 蛋白表达来抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 逆转 M2 型巨噬细胞极化, 并通过降低 PDL1 表达来抑制肺癌细胞的迁移。

南蛇藤素具有抗炎、抗氧化等药理作用^[57]。于博等^[58]研究表明, 南蛇藤素通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路抑制 M2 型巨噬细胞极化, 从而提高 A549 细胞对顺铂的敏感性, 并且降低 M2 型巨噬细胞标志物 MRC1、Arg-1、CD163 表达。

血满草具有祛风、利水、活血、通络之效^[59]。袁雷

等^[60]研究证实,血满草多糖能升高 *TNF-α*、*iNOS* mRNA 表达,降低 *IL-10*、*TGF-β*、*Arg-1* mRNA 表达,促进巨噬细胞 M1 型极化,抑制肺癌细胞的侵袭和迁移,促进肺癌细胞的凋亡。

重楼皂苷具有抗肿瘤的作用。于璟璐^[61]研究表明,重楼皂苷通过降低 MRC1、*Arg-1* 表达,升高 *iNOS* 表达,促进 M1 巨噬细胞极化,抑制 M2 巨噬细胞极化,抑制肺腺癌细胞的生长和转移。

苦参碱具有抗肿瘤的生物活性^[62]。Zhao 等^[63]研究显示,苦参碱能降低 *IL-4*、*IL-10*、*Arg-1*、*CD206* 表达,其作用机制可能通过抑制 mTOR/PI3K/Akt 信号通路来抑制肺癌细胞 M2 样巨噬细胞极化,逆转上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transitions, EMT) 过程,从而抑制转移。

黄芪甲苷 IV 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节的

作用^[64]。Xu 等^[65]研究发现,黄芪甲苷 IV 通过降低 PPARγ、*Arg-1*、*TGF-β*、*IL-10*、*CD206* 表达,阻断 AMPK 信号通路抑制巨噬细胞的 M2 极化,并且抑制 ROS 的产生,从而抑制肺癌细胞的生长、侵袭、迁移和血管生成。

黄芩苷具有抗肿瘤和激活免疫细胞的作用。刘政翰等^[66]研究显示,黄芩苷通过降低 *IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达,促进 RAW264.7 细胞向 M1 型的巨噬细胞极化,抑制肺癌细胞增殖与生长。

姚静静等^[67]研究显示,6-姜辣素能升高 Lewis 肺癌小鼠中干扰素-γ (interferon-γ, INF-γ)、*IL-12*、*NO* 水平,降低 *IL-10*、*TGF-β1*、*ROS*、*CSF-1* 水平,并将 M2 巨噬细胞重编程为 M1 巨噬细胞,从而发挥防治肺癌的作用。

具体见表 1。

表 1 单味中药及有效成分调控巨噬细胞极化治疗肺癌的作用机制

单味中药及有效成分	来源	模型	调控机制	作用效果	文献
黄精	-	C57BL/6 小鼠, A549、LLC、RAW264.7、THP-1 细胞	CD206、 <i>Arg-1</i> 、p-AMPK、p-PDH 表达降低,TNF-α、IL1β、PDK 表达升高	抑制 M2 巨噬细胞的极化,促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化,抑制肺癌细胞迁移	[55]
白术内酯 II	白术	A549、THP-1 细胞	TNF-α、IL-1β 表达升高, <i>Arg-1</i> mRNA、TLR4、p-p65、NF-κB p65、PDL1 表达降低	逆转 M2 型巨噬细胞极化,抑制肺癌细胞的迁移	[56]
南蛇藤素	雷公藤	RAW264.7 巨噬细胞、A549 肺癌细胞	MRC1、 <i>Arg-1</i> 、 <i>CD163</i> 、p-PI3K、p-Akt、 <i>CD163</i> 表达降低	抑制巨噬细胞 M2 型极化,促进肺癌细胞凋亡	[58]
血满草多糖	血满草	RAW264.7 巨噬细胞、Lewis 肺癌细胞	TNF-α、 <i>iNOS</i> mRNA、E-cadherin 表达升高, <i>IL-10</i> 、 <i>TGF-β</i> 、 <i>Arg-1</i> mRNA、HIF-1α、VEGF、N-cadherin、Vimentin 表达降低	促进巨噬细胞 M1 型极化,抑制 Lewis 细胞的转移及促进其凋亡	[60]
重楼皂苷	重楼	RAW264.7 巨噬细胞、人单核细胞 THP-1、LLC 肺腺癌细胞、A549 和 H1975 人肺腺癌细胞	<i>Arg-1</i> 、MRC1、 <i>IL-6</i> 表达降低, <i>iNOS</i> 、IFN-γ 表达升高	促进 M1 巨噬细胞极化,抑制 M2 巨噬细胞极化,抑制肺腺癌细胞的生长和转移	[61]
苦参碱	苦参	H460 和 A549 人肺癌细胞、RAW264.7 巨噬细胞	<i>IL-4</i> 、 <i>IL-10</i> 、 <i>Arg-1</i> 、N-cadherin、Vimentin、Snail、 <i>CD206</i> 、 <i>IL-13</i> 表达降低, E-cadherin 表达升高	抑制 M2 样巨噬细胞诱导的 EMT,抑制肺癌转移	[63]
黄芪甲苷 IV	黄芪	A549 和 H1299 人肺癌细胞、人单核细胞 THP-1、LLC 肺癌细胞	<i>IL-13</i> 、 <i>IL-4</i> 、 <i>CD206</i> 、 <i>ROS</i> 、p-AMPK 表达降低	抑制 M2 巨噬细胞极化,抑制肺癌的侵袭、转移和血管生成	[65]
黄芩苷	黄芩	A549 肺癌细胞、RAW264.7 巨噬细胞	<i>IL-6</i> 、 <i>TNF-α</i> mRNA 表达降低	促进巨噬细胞的 M1 极化,抑制肺癌细胞增殖	[66]
6-姜辣素	生姜	Lewis 小鼠肺癌细胞、ICR 小鼠	<i>ROS</i> 、 <i>IL-10</i> 、 <i>TGF-β1</i> 、 <i>CSF-1</i> 水平降低, IFN-γ、 <i>IL-12</i> 、 <i>iNOS</i> 、 <i>NO</i> 水平升高	促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化	[67]

2.2 中药复方 肺金生方具有化痰解毒、益气扶正的功效^[68]。杨敏等^[69]研究表明,肺金生方直接作用于巨噬细胞后,细胞形态呈 M1 样改变,可以升高巨噬细胞 M1 型标志物 *CD86*、*iNOS* mRNA 表达及 M1 型巨噬细胞亚群,同时升高 M1 型细胞因子 *IL-1β* 水平,而 M2 型标志物 *Arg-1*、*CD206* mRNA 及 M2 型细胞因子 *IL-10* 水平无明显变化,并通过调控巨噬细胞向 M1 型极化抑制 A549 细胞的增殖、迁移、侵袭。

加味黄芪建中汤是在黄芪建中汤基础上加浙贝母、白花蛇舌草、仙鹤草而成。姜涛等^[70]研究表明,加味黄芪建能降低 Lewis 肺癌小鼠巨噬细胞 *IL-33*、*CD206* 表达,升高 *CD86* 表达,使 M2 型向 M1 型巨噬细胞转化,从而达到抑

制肺癌转移的目的。

温下方具有益气温阳、逐瘀攻下的作用^[71]。王梦然等^[72]研究发现,温下方能抑制 M2 型巨噬细胞标志物 *Arg-1*、*Fizz-1*、*CD206* mRNA 表达,并降低 p-JAK3、p-STAT6、PPARγ 蛋白及 *JAK3*、*STAT6*、*PPARγ* mRNA 表达。另外,它还能降低转移瘤中 M2 型巨噬细胞特异性表型 *CD68*、*CD163* 表达,抑制巨噬细胞 M2 极化,从而降低 A549 细胞侵袭转移。

温阳散结汤有解毒化痰、化痰散结、温阳扶正之效。李洪霖等^[73]研究显示,温阳散结汤可以降低 *IL-13* 诱导的 M2 型巨噬细胞 MRC1、*Arg-1*、Ym1、*IL-10*、*TGF-β*、PPARγ、NF-κB p65、p-NF-κB p65 表达,升高 *TNF-α*、*IL-*

1β 表达，其作用机制可能与调节 NF-κB 信号通路，抑制巨噬细胞向 M2 型转化，从而抑制 Lewis 肺癌细胞的生长、侵袭、迁移能力。

活血化湿汤由白茅根、白术、赤芍等组成，具有活血凉血、清热利湿的功效。高莉萍等^[74]研究发现，活血化湿

汤可通过抑制 TP53 升高 M1 型巨噬细胞中 CD86、IL-1β 表达，降低 M2 型巨噬细胞中 CD206、CCL18 表达，抑制 M2 巨噬细胞极化，从而抑制 NSCLC 细胞侵袭。

具体见表 2。

表 2 中药复方调控巨噬细胞极化治疗肺癌的作用机制

中药复方	组成	模型	调控机制	作用效果	文献
肺金生方	泽漆、桂枝、生晒参、制半夏、石见穿、白前、炒黄芩、露蜂房、制胆南星、生姜、甘草	RAW264.7 巨噬细胞、A549 肺癌细胞	CD86、iNOS、Hes1 mRNA 表达和 IL-1β、Notch1、Jagged1 表达升高	促进 M1 型巨噬细胞极化,抑制肺癌细胞增殖、迁移与侵袭	[69]
加味黄芪建中汤	黄芪、白芍、桂枝、甘草、生姜、大枣、饴糖、浙贝母、白花蛇舌草、仙鹤草	C57BL/6 雌性小鼠、Lewis 肺癌荷瘤小鼠	IL-33、CD206 表达降低,CD86 表达升高	促使 M2 型向 M1 型巨噬细胞转化,抑制肺癌转移	[70]
温下方	人参、大黄、附子、当归	A549 人肺腺癌细胞、BALB/c 裸鼠	Arg-1、Fizz-1、p-JAK3、p-STAT6、PPARγ、JAK3、STAT6、CD68、CD163 表达和 PPARγ、CD206 mRNA 表达降低	抑制巨噬细胞 M2 极化,抑制 A549 细胞侵袭转移	[72]
温阳散结汤	附子、葶苈、白术、干姜、人参	M0 型巨噬细胞、C57BL/6 小鼠	CD206、IL-10、TGF-β、PPARγ、NF-κBp65、pNF-κB p65 表达和 Arg-1、MRC1、Ym1 mRNA 表达降低,TNF-α、IL-1β 水平升高	抑制巨噬细胞向 M2 型转化、抑制 Lewis 肺癌细胞侵袭和迁移	[73]
活血化湿汤	白茅根、白术、赤芍、赤小豆、大黄、党参、茯苓、红花、益母草、茵陈、玉米须、泽兰、梔子	BEAS-2B、NCIH1299、THP-1 细胞	CD86、IL-1β 表达升高,CD206、CCL18 表达降低	抑制 NSCLC 中 M2 型巨噬细胞活化,抑制癌细胞的侵袭	[74]

3 结语与展望

巨噬细胞参与肺癌进展的所有阶段，从侵袭早期开始通过释放细胞因子和外泌体，将巨噬细胞和其他炎症细胞数量增加并构成肺癌症细胞吸引到肿瘤基质中，之后直接诱发肿瘤生长、迁移和转移。巨噬细胞作为肿瘤微环境中 最丰富的一线免疫细胞，在不同环境下被极化为 M1 或 M2 巨噬细胞，发挥促进或抑制肿瘤的作用，其调控肺癌的机制主要集中在 M-CSF、外泌体、ROS 及转录因子等方面，中药单体、有效成分、复方通过调控相关蛋白及基因的表达抑制 M2 型巨噬细胞极化并促进其向 M1 型转化，从而发挥促进肺癌细胞凋亡，抑制肺癌细胞增殖、迁移及生长，为相关治疗提供新的潜在靶点。

目前，巨噬细胞极化在肺癌中的调控机制及药物的干预作用逐渐明确，但仍存在部分局限性。例如，巨噬细胞是肿瘤微环境中 最丰富的免疫细胞之一，因而肿瘤微环境对于巨噬细胞的极化有重要影响，但中药干预主要集中在 M1、M2 型，忽略了对于肿瘤微环境的整体调控；巨噬细胞极化与肿瘤炎症反应、免疫反应、氧化反应、糖酵解等密切相关，M1、M2 型之间平衡与以上多种机制有关，但现有研究主要集中在巨噬细胞与炎症、免疫反应，缺乏多机制、多层面的交叉探索；从 M1 型到 M2 型极化的分子途径与干扰素调节因子/转录激活因子、低氧诱导因子、miRNA 等途径有重要联系，M2 表型巨噬细胞向 M1 表型巨噬细胞转化可抑制肺癌细胞的增殖、迁移与生长，但中药干预途径集中在单一的表型转化，缺乏对于分子表型转化途径的干预。因此，今后要进一步探索中药在靶向巨噬细胞极化防治肺癌的分子机制，并结合生物信息学、基因组

学等手段丰富潜在治疗靶点，积极开展多中心、大样本的临床研究，为相关防治及药物开发提供新的策略和方向。

参考文献：

[1] Yao J, Novosel M, Bellampalli S, *et al.* Lung cancer supportive care and symptom management[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2023, 37(3): 609-622.

[2] Casagrande G M S, Silva M O, Reis R M, *et al.* Liquid biopsy for lung cancer: Up-to-date and perspectives for screening programs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2505.

[3] Abu Rous F, Singhi E K, Sridhar A, *et al.* Lung cancer treatment advances in 2022[J]. *Cancer Invest*, 2023, 41(1): 12-24.

[4] Lahiri A, Maji A, Potdar P D, *et al.* Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 40.

[5] Carlisle J W, Leal T. Advancing immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2023, 129(22): 3525-3534.

[6] Deng L S, Jian Z J, Xu T, *et al.* Macrophage polarization: An important candidate regulator for lung diseases[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2379.

[7] Zhang Q D, Sioud M. Tumor-associated macrophage subsets: Shaping polarization and targeting[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7493.

[8] Chen S Z, Saeed A F U H, Liu Q, *et al.* Macrophages in immunoregulation and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 207.

[9] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*,

- 2020, 15: 123.
- [10] Peng Y, Zhou M X, Yang H, *et al.* Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8821610.
- [11] Lampiasi N. Macrophage polarization: Learning to manage it[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7208.
- [12] Hu Q, Wu G J, Wang R T, *et al.* Cutting edges and therapeutic opportunities on tumor-associated macrophages in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007812.
- [13] Wang Y H, Smith W, Hao D J, *et al.* M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 459-466.
- [14] Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, *et al.* M1/M2 macrophages and their overlaps-myth or reality? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(15): 1067-1093.
- [15] Chistiakov D A, Myasoedova V A, Revin V V, *et al.* The impact of interferon-regulatory factors to macrophage differentiation and polarization into M1 and M2[J]. *Immunobiology*, 2018, 223: 101-111.
- [16] Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod A B, *et al.* Macrophage polarization: Different gene signatures in M1 (LPS+) *vs.* classically and M2 (LPS-) *vs.* alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084.
- [17] Chen Y N, Hu M R, Wang L, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [18] Cheng H Y, Wang Z C, Fu L, *et al.* Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: An overview[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 421.
- [19] Zhao W J, Ma L L, Deng D L, *et al.* M2 macrophage polarization: a potential target in pain relief[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1243149.
- [20] Li M Y, Yang Y H, Xiong L T, *et al.* Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 80.
- [21] Zou Z J, Lin H F, Li M S, *et al.* Tumor-associated macrophage polarization in the inflammatory tumor microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1103149.
- [22] Goswami K K, Bose A, Baral R. Macrophages in tumor: An inflammatory perspective[J]. *Clin Immunol*, 2021, 232: 108875.
- [23] Gao J, Liang Y Z, Wang L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888713.
- [24] Boutilier A J, Elsawa S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [25] Zhang J M, Zhou X Y, Hao H. Macrophage phenotype-switching in cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931: 175229.
- [26] Wen J C, Wang S Y, Guo R X, *et al.* CSF1R inhibitors are emerging immunotherapeutic drugs for cancer treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245(Pt 1): 114884.
- [27] Chen Y Z, Li F, Hua M Q, *et al.* Role of GM-CSF in lung balance and disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1158859.
- [28] Zhang Q Y, Song Q L, Liu S, *et al.* Integrated transcriptomic and metabolomic analysis reveals the metabolic programming of GM-CSF- and M-CSF- differentiated mouse macrophages[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1230772.
- [29] Hamidzadeh K, Belew A T, El-Sayed N M, *et al.* The transition of M-CSF-derived human macrophages to a growth-promoting phenotype[J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (21): 5460-5472.
- [30] 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.
- [31] Li Y, Chen C, Liu H L, *et al.* LARRPM restricts lung adenocarcinoma progression and M2 macrophage polarization through epigenetically regulating LINC00240 and CSF1[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 91.
- [32] Krylova S V, Feng D R. The machinery of exosomes: Biogenesis, release, and uptake[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1337.
- [33] Kalluri R, Lebleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367 (6478): eaau6977.
- [34] Dwivedi M, Ghosh D, Saha A, *et al.* Biochemistry of exosomes and their theranostic potential in human diseases[J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121369.
- [35] Pritchard A, Tousif S, Wang Y, *et al.* Lung tumor cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1303.
- [36] Shen H Q, Cao D W, Zhang X R. Advances in exosome research in the management of lung cancer[J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(10): 921-930.
- [37] Baig M S, Roy A, Rajpoot S, *et al.* Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 435-451.
- [38] Wei M C, Wang Y M, Wang D W. miR-130a-mediated KLF3 can inhibit the growth of lung cancer cells[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2995-3004.
- [39] Liu J X, Luo R X, Wang J B, *et al.* Tumor cell-derived exosomal miR-770 inhibits M2 macrophage polarization *via* targeting MAP3K1 to inhibit the invasion of non-small cell lung cancer cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 679658.
- [40] Herb M, Schramm M. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2): 313.
- [41] Cotzomi-Ortega I, Nieto-Yañez O, Juárez-Avelar I, *et al.* Autophagy inhibition in breast cancer cells induces ROS-mediated MIF expression and M1 macrophage polarization[J].

Cell Signal, 2021, 86: 110075.

[42] Zhao Y X, Wang L Y, Liu M W, *et al.* ROS inhibition increases KDM6A-mediated NOX2 transcription and promotes macrophages oxidative stress and M1 polarization[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(4): 375-384.

[43] Zhou S Y, Lan Y, Li Y Q, *et al.* Hypoxic tumor-derived exosomes induce M2 macrophage polarization *via* PKM2/AMPK to promote lung cancer progression[J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 1-16.

[44] Hu X M, Li Y Y, Chen Q Y, *et al.* Sialic acids promote macrophage M1 polarization and atherosclerosis by upregulating ROS and autophagy blockage[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110410.

[45] Kwon D H, Lee H, Park C, *et al.* Glutathione induced immune-stimulatory activity by promoting M1-like macrophages polarization *via* potential ROS scavenging capacity[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 413.

[46] Seong J B, Kim B, Kim S, *et al.* Macrophage peroxiredoxin 5 deficiency promotes lung cancer progression *via* ROS-dependent M2-like polarization[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 176: 322-334.

[47] Shi J H, Liu L N, Song D D, *et al.* TRAF3/STAT6 axis regulates macrophage polarization and tumor progression[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(8): 2005-2016.

[48] Yu T, Gan S C, Zhu Q C, *et al.* Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4353.

[49] Yao Z T, Zhang J Q, Zhang B, *et al.* Imatinib prevents lung cancer metastasis by inhibiting M2-like polarization of macrophages[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 121-131.

[50] Hernandez-Quiles M, Broekema M F, Kalkhoven E. PPAR γ in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 624112.

[51] Conejo-Garcia J R, Rodriguez P C. c-Maf: a bad influence in the education of macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1629-1631.

[52] Shikanai S, Yamada N, Yanagawa N, *et al.* Prognostic impact of tumor-associated macrophage-related markers in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7527-7537.

[53] Liu M, Tong Z, Ding C L, *et al.* Transcription factor c-Maf is a checkpoint that programs macrophages in lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2081-2096.

[54] 张国文, 杜泽飞, 孙健玮. 黄精化学成分与抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(28): 31-34; 39.

[55] 侯亚琴. 黄精通过 AMPK/PDH 轴调控 M2 巨噬细胞极化并抑制肺癌细胞迁移[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.

[56] 蒋宗奎, 赵云辉, 张云亨, 等. 白术内酯 II 逆转 M2 型巨噬细胞极化调控 PDL1 表达抑制 A549 细胞迁移[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(11): 1857-1863.

[57] 陈佩佩, 徐 伟, 许少华, 等. 南蛇藤属植物及其活性成分抗炎作用与机制研究进展[J]. 中药材, 2023, 46(8): 2093-2100.

[58] 于 博, 车成日, 林 星. 南蛇藤素通过调控 M2 型巨噬细胞极化提高 A549 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2092-2095.

[59] 黄江丽, 王 葳, 彭登庭, 等. 民族药血满草的本草考证[J]. 中南药学, 2023, 21(9): 2419-2423.

[60] 袁 雷, 胡亚东. 血满草多糖介导巨噬细胞 M1 型极化抑制肺癌的作用机制研究[J]. 中医药信息, 2023, 40(10): 35-40.

[61] 于璟璐. 肺岩宁方成分重楼皂苷调控巨噬细胞极化抑制肺癌生长和转移的实验研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.

[62] Zhang F, Zhang H, Qian W J, *et al.* Matrine exerts antitumor activity in cervical cancer by protective autophagy *via* the Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 110.

[63] Zhao B, Hui X D, Wang J, *et al.* Matrine suppresses lung cancer metastasis *via* targeting M2-like tumour-associated-macrophages polarization[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9): 4308-4328.

[64] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(23): 7613-7623.

[65] Xu F, Cui W Q, Wei Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 207.

[66] 刘政翰, 张彦龙, 曾伟民, 等. 酸响应性黄芩苷脂质体抑制肿瘤细胞增殖及其免疫增敏的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(9): 1236-1243; 1253.

[67] 姚静静. 6-姜辣素调控巨噬细胞防治肺癌的作用机制研究[D]. 开封: 河南大学, 2019.

[68] 杨 敏, 高文仓, 庞德湘, 等. 肺金生方对肺癌干细胞自我更新的抑制作用及其机制研究[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(6): 1054-1061.

[69] 杨 敏, 高文仓, 陈卫健, 等. 肺金生方激活 Notch1 信号通路诱导巨噬细胞极化抑制非小细胞肺癌的实验研究[J]. 中药材, 2023, 46(2): 484-490.

[70] 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.

[71] 尹湘君, 阮家钊, 柴 毅, 等. 非小细胞肺癌化疗后温下方加减干预临床疗效研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(2): 75-79.

[72] 王梦然, 毕倩宇, 章蓓滢, 等. 温下方调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 型极化抑制肺癌侵袭转移的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2799-2804.

[73] 李洪霖, 董 良, 郝昱檀, 等. 温阳散结汤含药血清通过 NF- κ B 通路调控肿瘤相关巨噬细胞极化对 Lewis 肺癌的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3257-3264.

[74] 高莉萍, 赵兰婷, 冯 倩, 等. 活血化湿汤通过靶向 TP53 抑制 M2 巨噬细胞极化与非小细胞肺癌细胞的侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2049-2054.