

王荟荟,李惠,张延英,等. 中医药辅助癌症免疫治疗的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 130-135.

Wang HH, Li H, Zhang YY, et al. Research progress of Traditional Chinese Medicine adjuvant immunotherapy for cancer [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 130-135.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.03.017

中医药辅助癌症免疫治疗的研究进展

王荟荟^{1,2}, 李惠³, 张延英¹, 汪永锋^{1*}, 师长宏^{2*}

(1.甘肃中医药大学基础医学院,兰州 730030;2.空军军医大学实验动物中心,西安 710032;
3.延安大学医学院,陕西 延安 716000)

【摘要】 免疫治疗是继手术、放疗、化疗后的一种新的抗肿瘤治疗方式,其中以免疫检查点抑制剂的治疗效果最为突出,但单一的免疫检查点抑制剂治疗对肿瘤患者的治疗作用非常有限。中医药治疗肿瘤具有独特优势,其辅助免疫治疗可以弥补单独免疫治疗的不足,使更多的患者受益。本文从肿瘤的免疫治疗出发,综述了目前癌症免疫治疗与中医药治疗相结合的策略,分析了联合治疗抗肿瘤免疫的机制,同时对其临床应用的前景进行了总结,以期为肿瘤的联合免疫治疗提供有效策略。

【关键词】 中医药;免疫治疗;辅助治疗;癌症

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 03-0130-06

Research progress of Traditional Chinese Medicine adjuvant immunotherapy for cancer

WANG Huihui^{1,2}, LI Hui³, ZHANG Yanying¹, WANG Yongfeng^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China.

2. Experimental Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032.

3. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000)

【Abstract】 Immunotherapies are a novel anti-tumor treatment after surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Among them, the therapeutic effect of immune checkpoint inhibitors is the most promising, but the effect of treatment with a single immune checkpoint inhibitor in cancer patients is limited. Traditional Chinese Medicine has unique advantages as cancer treatment. Its adjuvant immunotherapy benefits patients by improving the deficiency of immunotherapy alone. Thus, in this review, we summarize the current strategies of the combination of cancer immunotherapy with Traditional Chinese Medicine, analyze the mechanism of anti-tumor immunity by combined treatment, and propose the prospect of its clinical application to provide effective strategies for combined immunotherapy of cancer by Traditional Chinese Medicine.

【Keywords】 Traditional Chinese Medicine; immunotherapy; adjuvant immunotherapy; cancer

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

癌症的传统治疗方法包括手术、化疗、放疗和靶向治疗,这些方法各自均有优缺点。近年来,随

着肿瘤学相关研究的深入,免疫治疗在肿瘤治疗方面取得了突破性进展,该方法可以通过重定向、刺

【基金项目】 国家自然科学基金(31772546)。

【作者简介】 王荟荟(1997—),女,硕士,研究方向:中医药防治肿瘤及相关机制研究。E-mail: 1311597928@qq.com

【通信作者】 师长宏(1973—),男,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤模型的制备与评价。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

汪永锋(1968—),男,教授,硕士生导师,研究方向:中西医防治消化系统疾病研究。E-mail: wyf@gszy.edu.cn

* 共同通信作者

激或基因重编程患者自身的免疫系统以靶向癌细胞来实现治疗作用^[1]。被动免疫治疗是最常见的免疫治疗方式之一,包括针对免疫检查点以增强现有抗肿瘤反应特点的抗体,如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein, CTLA-4)、程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等^[2]。以 PD-1、PD-L1、CTLA-4 单抗为主的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗正在逐渐改变癌症的治疗方向^[3]。

尽管免疫治疗取得明显的临床效果,但一项关于肺癌免疫治疗的临床研究表明只有大约 20% 的患者对 ICIs 作为 NSCLC (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的单一疗法有积极反应^[4]; 在一项早期接受索拉非尼治疗的复发型肝癌患者的研究中,采用 nivolumab 和 pembrolizumab 单一 ICIs 作为二线治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别仅为 20% 和 16.9%^[5]; Feng 等^[6] 在胰腺癌的治疗中发现: 抗 PD-1/PD-L1 单药对胰腺癌没有明显的治疗效果。患者对于免疫疗法无效的事实促使人们探索联合治疗策略。由于中医药在改善疾病症状引起的不适、减少放化疗不良反应、提高生活质量、延长生存时间等方面有较好的优势,近年来在全世界范围内受到越来越多的关注。本文就中医药辅助免疫治疗以增强癌症免疫治疗这一联合治疗的策略、机制和临床应用前景进行综述,以期为提高肿瘤的免疫治疗效果提供新的思路。

1 中医药调节免疫功能发挥抗肿瘤作用

在过去 2000 年里,中医药 (Traditional Chinese Medicine, TCM) 被认为是中国医学的瑰宝,中医药在亚洲国家得到了广泛应用,其在发展过程中形成了自己一套独特而完整的理论、诊断和治疗体系: 中医以整体观念、辨证论治为特点,治病通过追求全身协调统一来增加宿主的抗病能力^[7]。补充和替代医学 (complementary and alternative medicine, CAM) 在癌症治疗中发挥着关键作用,中医是 CAM 的主要组成部分,越来越多的证据表明,中草药 (Chinese herbal medicine, CHM) 具有良好的免疫调节作用,可通过抑制肿瘤进展和改善机体免疫系统来治疗癌症,单味中药及其提取物、复方制剂将为中医药的临床应用研究提供新的思路。

中医治疗癌症的药物可分为扶正药和祛邪药,其关键机制是调节癌症患者的免疫系统。扶正药主要是作为免疫调节因子对癌症起作用的,中药制剂因具有扶正抗癌的作用而被广泛应用于癌症治疗,其可以通过提高免疫力来发挥抗癌作用^[8]。即中医作为目前流行的癌症替代治疗方法之一,其主要作用是增强宿主免疫反应。一项关于中医药治疗对肺癌患者长期生存影响的回顾性队列研究表明,使用中药的患者死亡风险 (hazard ratio, HR) 可降低 32% [HR = 0.62; 95% CI = 0.61 ~ 0.63], 中医辅助治疗可提高肺癌患者的长期总生存期,这表明中医可以作为癌症治疗的辅助疗法^[9]。一项非小细胞肺癌术后患者中医药治疗与生存结果的相关性多中心前瞻性队列研究表明,中药 (Chinese medicine, CM) 治疗组无病生存率 (disease-free survival, DFS) 更高,且使用 CM 时间越长,DFS 越高; CM 治疗持续时间较长者与较低的复发率和转移率相关,持续时间较长的中药治疗可被视为癌症复发转移的保护因素^[10]。此外还有部分中药可能通过直接靶向肿瘤细胞或减少抗肿瘤药物的副作用来发挥治疗作用,部分中药还可以通过增强抗肿瘤免疫来控制肿瘤的生长和转移,特别是在免疫抑制的肿瘤微环境中,中药可以通过上调免疫反应来发挥抗肿瘤作用^[11]。

基于上述背景,中医药可能是治疗所有类型癌症的一种有前景的方法,中医在免疫治疗中发挥重要作用的基础启发我们考虑联合中医药增强免疫治疗抗肿瘤的效果。

2 中医药联合免疫治疗增强抗肿瘤的效果及其机制

2.1 中药单体联合免疫治疗

中药单体是从中药中分离出来的具有一定分子式和空间结构的活性物质,相较于单味中药及复方来说,这种中药的有效提取物具有更为直接、质量可控、毒副作用小、治疗机制明确等优势,因此研究中药单体成为中药现代化的重要途径^[12]。根据中医经典理论,肿瘤通常是由于“气”和“血”的不足,加上外邪入侵、情志失常、暴饮暴食等导致气滞、血瘀、湿热邪毒停于体内,日久从而形成的肿块,据此用于癌症治疗的中药通常可分为 3 类: 第一类是具有激发气和血特性的药,第二类是具有活血祛瘀特性的药,第三类是具有清热解毒特性的药,分别对应中药的补益药、活血化瘀药、清热药,根据

文献研究和临床经验,本文选择了常用于癌症治疗的这 3 类中药所对应的单体进行综述,分析其在增强抗肿瘤免疫方面的效果,为中医联合免疫治疗提高肿瘤治疗效果提供新的思路^[13]。

2.1.1 补益药

补益药是指能补充人体不足之气血,改善脏腑功能,增强体质,提高机体抗病能力,治疗各种虚弱症的药物,或称补养药。一般将补益药分为补气药、补血药、补阴药、补阳药 4 大类。根据“虚则补之”的原则,补益药适用于中医临床各科虚证,大量研究表明,补益类中药(如人参、党参、茯苓、甘草)在癌症治疗中发挥重要作用,除了发挥保护骨髓造血功能和协调胃肠功能外,在改善免疫系统功能方面也发挥重要作用^[13],与肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂等联合使用可有效抑制肿瘤生长。

甘草作为最常用的中药之一,包含几种化合物,其中甘草水提取物(glycyrrhiza uralensis water extract, GUWE)通过 TLR4(Toll-like receptor 4)信号通路剂量依赖性地促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟和细胞因子分泌。在 TC-1 小鼠宫颈癌移植模型中,采用 GUWE 辅助 HPV 树突状细胞疫苗进行治疗,发现与对照组相比无论是在早期和晚期治疗中,联合治疗均可以增强抗肿瘤效果,显著抑制肿瘤生长。HPV-16 特异性 CD8⁺T 细胞反应被显著诱导,并与 iTreg 频率和肿瘤重量呈负相关。这些结果表明甘草具有免疫调节活性;GUWE HPV DC 可能是治疗 HPV 感染引起的宫颈癌的一种良好策略。在未来的研究中,可以通过增加 DC 疫苗的剂量,来增强免疫应答水平和抗肿瘤疗效,GUWE 与 DC 疫苗的联合使用为肿瘤的免疫治疗提供了有效策略^[14]。

人参是我国传统的中草药,研究人员已从人参中分离出 40 多种人参皂苷单体成分,其中,20(R)-人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用最显著。一项人参皂苷 Rg3 联合 PD-1 抑制剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)治疗作用的研究结果显示,DLBCL 细胞可抑制 T 细胞增殖,促进凋亡;联合人参皂苷 Rg3 能够增强 PD-1 抑制剂发挥促 T 细胞增殖,减少凋亡,并增加细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 分泌的作用。即人参皂苷 Rg3 能够增强 PD-1 抑制剂对 DLBCL 的抗肿瘤作用,这就为人参皂苷 Rg3 应用于淋巴瘤治疗提供理论基础,并为临床治疗中采用中药联合治疗提供了实验依据^[15]。

黄芪的主要活性成分之一是黄芪多糖。已证实 ICIs 治疗后患者高中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)会导致较差的总体生存率(overall survival, OS)。文献报道 53 名肺癌患者接受了 ICIs 联合黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)治疗后,APS 可使接受 ICIs 联合治疗患者的 NLR 正常化,并将总生存期从 25.4 个月(对照组)延长到 26.1 个月(APS 组)^[16]。此外,在另一项对 23 名接受 ICIs 治疗的晚期癌症患者进行的试验中,回顾性分析提供了 APS 注射后癌症相关疲劳、恶病质或不良表现状态改善的真实数据。APS 组表现出更好的 ICIs 耐受性和显著的总生存期以及无进展生存期(progression free survival, PFS),提示 APS 可作为 ICIs 免疫治疗中肿瘤免疫的潜在佐剂,未来应进一步研究这些联合用药,从而提高每种药物的疗效。过继免疫疗法中大量临床证据表明,APS 注射液联合细胞因子诱导(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗可以控制晚期非小细胞肺癌和乳腺癌患者的肿瘤进展,改善患者的免疫功能和气虚症状,而且无明显不良反应^[17-18];患者的 DC 可以通过 APS 在体外进行表征和扩增,这些数据表明,DC 来源的疫苗联合 APS 可以作为一种有效的增强剂用于基于 DC 疫苗的免疫治疗^[19]。

2.1.2 活血化瘀药

凡以通利血脉、促进血行、消散瘀血为主要功效,用于治疗瘀血病证的药物,统称为活血化瘀药。姜黄、丹参等是活血化瘀药的 대표药物,体内研究证实,姜黄的主要活性成分之一姜黄素主要通过调节肿瘤微环境(the tumor microenvironment, TME)发挥抗肿瘤作用^[20],其靶向 TME 不仅能直接抑制癌细胞的生长,而且还能调节免疫功能;另外,文献报道丹参的有效成分之一隐丹参酮(cryptotanshinone, CT)可通过增强抗肿瘤免疫反应来提高肺癌的免疫治疗效果^[21-23]。

姜黄素的天然二甲氧基衍生物—双去甲氧基姜黄素具有较好的稳定性,与 α -PD-L1 抗体联合使用时可发挥良好的抗肿瘤效果。Shao 等^[21]选择 C56BL/6 小鼠皮下移植 MB79 膀胱癌细胞形成荷瘤小鼠,同时尾静脉注射形成肺转移模型,采用双去甲氧基姜黄素治疗后,显著增加了肿瘤内 CD8⁺T 细胞浸润,提高了血液中 IFN- γ 水平,并减少了肿瘤内骨髓源性抑制细胞的数量;进一步使用 α -PD-L1 抗

体可保护这些扩增的 CD8⁺T 细胞免于耗尽,促进了 IFN- γ 、颗粒酶 B 和穿孔素通过 CD8⁺T 细胞的分泌。因此,这种联合治疗策略可显著延长转移性膀胱癌荷瘤小鼠的生存期,提示双去甲氧基姜黄素与 α -PD-L1 抗体联合使用,可为膀胱癌患者的治疗带来希望。在晚期黑色素瘤模型 B16F10 荷瘤小鼠中,人们发现姜黄素的天然二甲氧基衍生物-姜黄素聚乙二醇结合物(CUR-PEG)与疫苗联合使用可产生协同抗肿瘤效应($P<0.001$),包括显著提高体内细胞毒性 T 淋巴细胞反应(41.0 ± 5.0)% 特异性杀伤和 IFN- γ 表达;还可显著下调肿瘤微环境中免疫抑制因子水平,如减少骨髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞(Treg)数量,降低 IL-6 和趋化因子配体 2 水平,这与促炎细胞因子(TNF- α 和 IFN- γ) 水平升高以及 CD8⁺T 细胞群的升高相关^[22]。

隐丹参酮是一种从中药丹参中纯化的化合物,当与低剂量抗 PD-L1 联合使用时,可治愈 Lewis 肺癌(Lewis lung carcinoma, LLC) 荷瘤小鼠,并诱导抗 LLC 长期特异性免疫。作者制备 LLC 荷瘤小鼠后,CT 按照每只小鼠 10 μ g 的剂量注射,并联合抗 PD-L1 治疗,持续 2 周后,发现 LLC 的生长被显著抑制,肿瘤逐渐缩小并消除;进一步在治愈后肿瘤消退小鼠的对侧皮下接种 LLC 和 EG7 小鼠胸腺瘤细胞,发现所有小鼠均形成 EG7 实体瘤,而没有一只小鼠形成 LLC,说明经 CT 和抗 PD-L1 联合治愈的 LLC 小鼠获得了针对 LLC 的长期特异性免疫。机制研究表明联合治疗组肿瘤组织中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的浸润显著增加,肿瘤组织中 CD11c⁺/CD45⁺ 百分

比显著降低^[23]。而单独使用 CT 或抗 PD-L1 治疗并不能消除 LLC。

2.1.3 清热药

以清泻里热为主要作用的药物称为清热药,其药性寒凉,具有清热泻火、解毒、清虚热等功效,其可以通过多靶点、多途径发挥作用。临床试验已证实具有明确抗肿瘤作用的清热类药物有穿心莲、白花蛇舌草、半边莲、半枝莲、马钱子等。在肿瘤免疫治疗方面,穿心莲提取物与 ICIs 联合使用是一种有效的抗肿瘤治疗策略。

穿心莲内酯是一种从穿心莲中提取的天然二萜类化合物,是一种潜在的抗 PD-1/PD-L1 抗体联合候选药物,可用于癌症免疫治疗。在 CT26 结肠癌小鼠异种移植模型中,穿心莲内酯和抗 PD-1 抗体联合使用可显著增强 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的功能,表现为大量组织浸润、IFN- γ 分泌增加和细胞毒性 T 细胞相关分子(包括 FasL、穿孔素和颗粒酶 B) 的表达增强,从而显著降低肿瘤负荷。机制研究表明,肿瘤细胞产生的环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX2)驱动的前列腺素 E2(phenyl glycidyl ether 2, PGE2)可驱动恶性肿瘤的发展,而穿心莲内酯可抑制 COX2 活性和 PGE2 释放,从而提高抗 PD-1 治疗的抗肿瘤效率,该研究为结直肠癌的免疫治疗提供了一种潜在的联合策略^[24]。

2.2 复方联合免疫治疗

中医药的临床应用历史悠久,其治疗原则和理念有着独特的体系,随着研究方法的不断改进,我们对中医联合免疫治疗的认识也在不断加深,尤其

表 1 中医联合免疫治疗的效应 Table 1 Influence of Traditional Chinese Medicine combined immunotherapy			
复方 Compound prescriptions	癌症 Cancers	免疫治疗 Immunotherapy	联合治疗效应 Effect of combination
人参养荣汤 ^[26] Renshen Yangrong Decoction	CT26 结肠癌 CT26 colon cancer	肿瘤疫苗 Tumor vaccine	CD8 ⁺ T $\uparrow$ Treg; CD4 ⁺ CD25-Fopx3 ⁺ $\downarrow$
葛根芩连汤 ^[27] Gegen Qinlian Decoction	CT26 结肠癌 CT26 colon cancer	抗 PD-1 Anti PD-1	CD8 ⁺ T, IFN- γ , IL-2 $\uparrow$ PD-1 $\downarrow$
补中益气汤和桂枝茯苓丸 ^[28] Buzhong Yiqi Decoction and Guizhi Fuling Pills	去势抵抗性前列腺癌 Castration resistant prostate cancer	个性化肽疫苗 Personalized Peptide Vaccine	Mo MDSC, IL-6 $\downarrow$
十全大补汤 ^[29] Shiquan Dabu Decoction	B16 黑色素瘤 B16 melanoma cancer	抗 PD-1 抗体 Anti-PD-1 antibody	IL-12, IFN-g, NK $\uparrow$
归脾汤 ^[30] Guipi Decoction	肿瘤晚期 Advanced stage cancer	NK 细胞 NK cell	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , NK $\uparrow$

是联合复方配伍更具有中医整体思维的特点(表 1),即:理想的复方不仅可以发挥增强免疫效应细胞的功能,而且还可以减少免疫抑制细胞的浸润。传统经方经过历代中医大家的临床实践,其有效性已经得到众多医家的认可,体内实验表明,中药复方联合免疫治疗对肿瘤抑制有积极作用,一些研究还探索了肠道菌群,虽然在临床观察中看到的主要效果仍然是症状的改善。毕竟中医治疗和免疫治疗都具有系统性和复杂性,但待明确其联合作用机制及策略后,中药单体联合免疫治疗癌症的临床成果出现指日可待^[25]。

3 展望

总之,中医药可以通过调节免疫功能发挥抗肿瘤作用,联合免疫治疗可增加抗肿瘤的效果,目前中药单体联合免疫治疗和复方联合免疫治疗均已开展了大量基础和临床研究工作。中医药辅助免疫治疗对抗肿瘤在追求增加免疫治疗取得疗效可能性的同时,应考虑减少免疫治疗的副作用:如应用干扰素、IL-2 等免疫制剂导致大部分患者出现流感样症状:恶寒、发热,全身酸楚,乏力,甚至食欲不振等,选用调和营卫,益气解表药物,可尽快缓解免疫治疗的副作用。中医药除了可以对症治疗上述药物使用过程中出现的不良反应外,更应注意的是某些中草药如黄芪、党参、灵芝、刺五加、人参、白花蛇舌草、鱼腥草、蒲公英、山豆根等,自身就具有免疫调节作用,通过改善患者全身状况,健全患者的免疫机制,避免肿瘤免疫逃逸的发生。目前中医联合免疫治疗癌症的临床应用多是以复方改善临床症状,基础研究工作期望通过这种联合策略来追求单体复方等的中医元素辅助癌症免疫治疗发挥其所具有的独特优势。

提高免疫治疗的疗效,降低临床免疫相关不良事件(immune-related adverse events, IrAEs)已成为目前研究热点。文献报道,与癌症免疫治疗相关的每个器官系统几乎都有不同程度的不良事件发生^[31]。研究人员将槲寄生(*Viscum album* L)提取物与 ICI 结合以研究不良事件的发生率,从而评估 ICI 与草药提取物结合的安全性,尽管 *Viscum album* L 应用不会改变 ICI 诱导的 IrAEs 发生率,但这是一个很好的尝试,应该鼓励未来进行更多的类似研究^[32-33]。为了提高模型亚单位疫苗卵清蛋白(ovalbumin, OVA)的免疫原性,将 OVA 与桔梗皂苷

(platycodin, PD)脂质体并入溶解性微针阵列中,小鼠骨髓树突状细胞(bone marrow dendritic cells, BMDCs)对 OVA 的摄取显著增强,并且 PD 的毒性显著降低,OVA 与 OVA-PD 脂质一样具有化学稳定性,诸如此类技术上的进展为中药单体发挥药物最大效能提供了便捷^[34]。目前中医药抗肿瘤免疫调节作用已经得到公认,但具体的作用机制及免疫治疗靶点尚未明确,因此,中医药需运用免疫学新技术,深化基础研究,为肿瘤免疫疗法的进一步发展奠定基础。

参考文献:

- [1] Ueda N, Cahen M, Danger Y, et al. Immunotherapy perspectives in the new era of B-cell editing [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(6): 1770-1779.
- [2] Baxter D. Active and passive immunization for cancer [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(7): 2123-2129.
- [3] Kwon M, Jung H, Nam GH, et al. The right Timing, right combination, right sequence, and right delivery for Cancer immunotherapy [J]. *J Control Release*, 2021, 331: 321-334.
- [4] Sui H, Ma N, Wang Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6984948.
- [5] Xing R, Gao J, Cui Q, et al. Strategies to improve the antitumor effect of immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 783236.
- [6] Feng M, Xiong G, Cao Z, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 407: 57-65.
- [7] He XR, Han SY, Li PP. Recent highlights of Chinese medicine for advanced lung cancer [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(5): 323-330.
- [8] Wang S, Long S, Deng Z, et al. Positive role of Chinese herbal medicine in cancer immune regulation [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(7): 1577-1592.
- [9] Liao YH, Li CI, Lin CC, et al. Traditional Chinese medicine as adjunctive therapy improves the long-term survival of lung cancer patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12): 2425-2435.
- [10] Wang XQ, Zhang Y, Hou W, et al. Association between Chinese medicine therapy and survival outcomes in postoperative patients with NSCLC: a multicenter, prospective, cohort study [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(11): 812-819.
- [11] Wang Y, Zhang Q, Chen Y, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 121: 109570.
- [12] 张伯礼, 张俊华. 中医药现代化研究 20 年回顾与展望 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17): 3331-3334.

- [13] Qi F, Zhao L, Zhou A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 16–34.
- [14] Aipire A, Li J, Yuan P, et al. *Glycyrrhiza uralensis* water extract enhances dendritic cell maturation and antitumor efficacy of HPV dendritic cell-based vaccine [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43796.
- [15] 郭奕维, 郭秀臣, 张静波, 等. 人参皂苷 Rg3 增强 PD-1 抑制剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫治疗作用的体外研究 [J]. 中医药学报, 2018, 46(5): 24–29.
- [16] Tsao SM, Wu TC, Chen J, et al. *Astragalus* polysaccharide injection (PG2) normalizes the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced lung cancer receiving immunotherapy [J]. Integr Cancer Ther, 2021, 20: 1534735421995256.
- [17] Lai X, Xia W, Wei J, et al. Therapeutic effect of *Astragalus* polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22-bearing mice [J]. Dose Response, 2017, 15(1): 1–6.
- [18] Kong F, Chen T, Li X, et al. The Current application and future prospects of *Astragalus* polysaccharide combined with cancer immunotherapy: a review [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 737674.
- [19] Zhu J, Zhang Y, Fan F, et al. Tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like-2 is involved in the activation of macrophages by *Astragalus* polysaccharides *in vitro* [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7428–7434.
- [20] Fu X, He Y, Li M, et al. Targeting of the tumor microenvironment by curcumin [J]. Biofactors, 2021, 47(6): 914–932.
- [21] Shao Y, Zhu W, Da J, et al. Bisdemethoxycurcumin in combination with α -PD-L1 antibody boosts immune response against bladder cancer [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2675–2683.
- [22] Lu Y, Miao L, Wang Y, et al. Curcumin micelles remodel tumor microenvironment and enhance vaccine activity in an advanced melanoma model [J]. Mol Ther, 2016, 24(2): 364–374.
- [23] Liu S, Han Z, Trivett AL, et al. Cryptotanshinone has curative dual anti-proliferative and immunotherapeutic effects on mouse Lewis lung carcinoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(7): 1059–1071.
- [24] Liu W, Fan T, Li M, et al. Andrographolide potentiates PD-1 blockade immunotherapy by inhibiting COX2-mediated PGE2 release [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106206.
- [25] Li X, Wu D, Niu J, et al. Intestinal flora: a pivotal role in investigation of traditional Chinese medicine [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(2): 237–268.
- [26] Takaku S, Shimizu M, Takahashi H. Japanese Kampo medicine ninjin'yoeito synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8⁺ T cells [J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3471–3478.
- [27] Lv J, Jia Y, Li J, et al. Gegen Qinlian Decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 415.
- [28] Koga N, Moriya F, Waki K, et al. Immunological efficacy of herbal medicines in prostate cancer patients treated by personalized peptide vaccine [J]. Cancer Sci, 2017, 108(12): 2326–2332.
- [29] Ishikawa S, Ishikawa T, Tezuka C, et al. Efficacy of juzentaihoto for tumor immunotherapy in B16 melanoma metastasis model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 1–8.
- [30] 鲁守彬, 彭学芳. 归脾汤加减联合 NK 细胞对晚期恶性肿瘤患者生活质量和免疫功能影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(24): 1733–1736.
- [31] Zheng X, Wei H. Organ-specific immune-related adverse events for PD-1 antibodies in lung cancer treatment [J]. Front Oncol, 2021, 11: 628243.
- [32] Li JX, Huang JM, Jiang ZB, et al. Current clinical progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy and potential combination treatment in non-small cell lung cancer [J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 1–13.
- [33] Thronicke A, Steele ML, Grah C, et al. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 534.
- [34] Zhao JH, Zhang QB, Liu B, et al. Enhanced immunization via dissolving microneedle array-based delivery system incorporating subunit vaccine and saponin adjuvant [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 4763–4772.

[收稿日期] 2022-03-22