



# 中医药对消化道肿瘤免疫调节的研究进展<sup>\*</sup>

陈发章<sup>1</sup> 杨如意<sup>2\*\*</sup>

(1. 青海大学, 青海 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁 810000)

**摘 要:** 消化道肿瘤为我国常见肿瘤, 西医在治疗方法上以手术、化疗、放疗为主, 对于发生转移的患者手术无法达到根治的效果, 而长期的放化疗后大多患者出现骨髓抑制及免疫下降等现象。中医药在治疗消化道肿瘤方面, 有减轻肿瘤的免疫抑制, 抑制肿瘤细胞生长的作用, 查阅近十年来国内外文献, 对消化道肿瘤与机体免疫的关系及中医药治疗对免疫功能调节作用两方面作一概述, 结果表明消化道肿瘤的发生发展与机体免疫功能关系密切, 中医药通过扶正解毒治疗提高患者免疫功能的同时也可以抑制肿瘤细胞增殖。文章为中医药治疗消化道肿瘤疾病提供参考。

**关键词:** 免疫功能; 消化道肿瘤/积聚, 癥瘕, 岩, 失荣, 石疽; 免疫抑制; 免疫编辑

**中图分类号:** R256.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2022)01-0126-06

**DOI:** 10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.01.028

## Research Progress of Immune Regulation of Traditional Chinese Medicine on Gastrointestinal Tumors

CHEN Fazhang<sup>1</sup> YANG Ruyi<sup>2</sup>

(1. Qinghai University, Xining 810000, China; 2. Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China)

**Abstract:** Gastrointestinal tumors are common tumors in China. Western medicine mainly focuses on surgery, chemotherapy and radiotherapy. Surgery can not achieve the effect of radical cure for patients with metastasis. After long-term radiotherapy and chemotherapy, most patients have bone marrow suppression and immune decline. In the treatment of gastrointestinal tumors, traditional Chinese medicine can reduce tumor immunosuppression and inhibit the growth of tumor cells. By consulting the literature at home and abroad in recent ten years, this paper summarizes the relationship between gastrointestinal tumors and body immunity and the regulatory effect of traditional Chinese medicine on immune function. The results show that the occurrence and development of gastrointestinal tumors are closely related to body immune function, Traditional Chinese medicine can not only improve the immune function of patients, but also inhibit the proliferation of tumor cells. This article provides a reference for the treatment of gastrointestinal tumor diseases with traditional Chinese medicine.

**Key words:** Immune function; Digestive tract tumor/accumulation; Zheng Jia, Yan, Loss of flourishing, Stone gangrene; Immunosuppression; Immune editing

肿瘤在中医上属于“积聚”“癥瘕”“岩”“失荣”“石疽”等范畴<sup>[1]</sup>, 其发病病机多为“本虚标实”。本虚指肿瘤患者年老气虚, 脏腑精气衰弱, 机体气机失调, 卫外不足; 标实为患者脏腑功能失

<sup>\*</sup> 基金项目: 青海省中藏局基金资助项目(2019105)  
<sup>\*\*</sup> 通讯作者: 杨如意, 主任医师。E-mail: 1072736190@qq.com

调导致机体内生痰饮血瘀或癌毒邪气侵犯机体<sup>[2]</sup>。当前西医常采用手术、放化疗等手段来治疗肿瘤患者,在破坏肿瘤细胞的同时对患者机体免疫功能也产生了抑制,使得患者治疗后出现免疫功能降低<sup>[3-4]</sup>,不利于肿瘤患者的恢复,甚至有可能使肿瘤更易复发<sup>[5]</sup>。中医在治疗肿瘤患者多采用为扶正解毒治法,既可以限制肿瘤细胞的增殖也可以提高患者免疫水平,改善症状与预后。

## 1 消化道肿瘤与免疫关系

消化道肿瘤患者免疫水平的高低与肿瘤发生发展关系密切。机体免疫具有自稳、监视及清除功能,可以识别并破坏体内非己和衰老的细胞<sup>[6]</sup>。免疫系统可以识别肿瘤细胞表面的特定抗原并产生免疫效应,进而抑制肿瘤细胞的生长,但仅依靠机体免疫功能往往无法将肿瘤细胞清除干净。近年来许多研究证实肿瘤细胞与机体免疫之间存在“免疫编辑”作用<sup>[7]</sup>。即肿瘤细胞通过改变肿瘤抗原形态或降低肿瘤抗原数量来减低机体的抗肿瘤免疫。这一过程有三个阶段:第一阶段为“清除”阶段。免疫系统杀伤抑制肿瘤的速度大于肿瘤的生长速度,肿瘤呈抑制状态;第二阶段为“平衡”阶段。免疫系统破坏肿瘤细胞速度与肿瘤生长速度大致相同,肿瘤无法进一步发展,同时免疫功能也无法清除肿瘤细胞;第三阶段为“逃逸”阶段。肿瘤细胞通过改变细胞表面的抗原从而逃避免疫细胞的识别。肿瘤的免疫逃逸除了与肿瘤表面抗原表达下调及抗原结构改变外还与免疫抑制细胞及肿瘤自身的免疫抑制作用有关。目前许多研究发现肿瘤患者体内出现免疫抑制细胞的聚集与活化,如髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞等。

**1.1 髓源性抑制细胞(MDSC)** 髓源性抑制细胞(MDSC)是机体内一不完全发育的异质性细胞群体<sup>[8]</sup>。研究发现 MDSC 可以降低机体的免疫功能,在肿瘤患者体内可以减轻免疫系统对肿瘤细胞的破坏<sup>[9]</sup>。MDSC 免疫抑制的机制主要有<sup>[10-12]</sup>:①影响 T 细胞的功能及增殖;②降低 NK 细胞的数量与活性;③抑制 B 细胞的免疫功能并诱导活化的 B 细胞关键表面标志物的下调;④抑制巨噬细胞非特异性免疫的功能和分化;⑤诱导免疫抑制细胞调节 T 细胞(Treg)的合成。近年来许多研究证实消化道肿瘤患者体内存在高于正常数量的

MDSC。近期研究发现在食管癌患者中观察到 MDSCs 水平升高,并与晚期疾病、不良预后和治疗抵抗有关<sup>[13-14]</sup>;李晓宁<sup>[15]</sup>在胃癌患者中发现其血 MDSC 数量明显高于正常人;Karakasheva 等<sup>[16]</sup>对比 41 例结肠癌患者及 8 例正常人的外周血,发现结肠癌患者外周的 MDSC 数量明显高于正常人组。Karakasheva 等<sup>[16]</sup>认为 MDSCs 除了具有功能性免疫抑制作用以外,还是结肠癌发病机理之一。消化道肿瘤诱导 MDSC 大量分化与聚集。这一特性可能与消化道肿瘤患者免疫低下及发生肿瘤转移相关。

**1.2 调节性 T 细胞(Treg)** Treg 是 T 细胞的一类亚群,有调节机体免疫的作用。根据其来源的不同,Treg 可以分为自然性 Treg 和诱导性 Treg。Treg 对免疫的调节主要体现在抑制机体过亢的免疫上,它不仅可以抑制 T 细胞同时还可以通过体液-接触等方式抑制 B 细胞、NK 细胞、巨噬细胞<sup>[17]</sup>。目前认为 Treg 免疫抑制的机制有:①释放具有免疫抑制的细胞因子抑制免疫效应细胞功能<sup>[18]</sup>;②释放溶酶素与穿孔素直接破坏效应细胞;③干扰细胞代谢从而影响免疫细胞功能;④影响巨噬细胞功能。正常分化的 Treg 可以抑制机体过亢的免疫,防止免疫系统对正常细胞的攻击。许多研究发现肿瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞可以诱导 Treg 的活化并聚集在肿瘤周围组织中<sup>[20]</sup>。肿瘤患者体内大量诱导性 Treg 可以降低肿瘤免疫,促进肿瘤的发展<sup>[19]</sup>。Sun 等<sup>[21]</sup>发现表达颗粒酶 b 的 Treg 在结直肠癌患者的肿瘤中大量聚集于活化。Sun 等认为这种表达颗粒酶 b 的 Treg 有可能会消除机体 T 淋巴细胞。大肠癌患者循环中的 Treg 丰富,其中 LAG3、TIM3 亚群表现出更强的抑制分子的表达更有效地抑制巨噬细胞的促炎活性<sup>[22]</sup>;陆威等<sup>[23]</sup>在胃癌患者外周血和组织中发现明显高于正常人的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 和 Foxp3<sup>+</sup> Tregs,同时发现 Treg 与胃癌发生、发展关系密切;Zhou 等<sup>[24]</sup>在对晚期胃癌患者 Treg 与胃癌生存率及转移相关性分析发现 Treg 数量增加可以降低胃癌患者生存率并与胃癌淋巴转移呈正相关,说明 Treg 除了抑制肿瘤患者抗肿瘤免疫外也与患者预后相关<sup>[25]</sup>。

**1.3 其他免疫抑制** 随着对肿瘤免疫抑制功能

研究的不断深入,许多研究发现影响肿瘤患者免疫功能的因素不仅是 MDSC 与 Treg。毛争强<sup>[26]</sup>发现胃癌患者肿瘤组织内存在大量 CD11b<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> 粒细胞,并且 CD11b<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> 粒细胞分泌的精氨酸酶可以抑制 T 细胞的功能,促进肿瘤免疫逃逸。肿瘤细胞对机体免疫功能的抑制不仅依靠免疫抑制细胞,其自身也可以影响机体正常的免疫功能。Wang 等<sup>[27]</sup>分析 105 例胃癌患者血液样本发现胃癌患者肿瘤中的中性粒细胞明显高于正常人。这些肿瘤诱导的中性粒细胞激活了具有高抑制水平的免疫抑制分子程序性死亡配体 1 (PD-L1),并促进了机体免疫抑制和胃癌疾病进展<sup>[27]</sup>。郑雨佳<sup>[28]</sup>发现食管癌患者外周血中 NK 细胞数量较正常人低,其中表达 TIM3 的 NK 细胞占比增加。TIM3 可以诱导 NK 细胞凋亡并使 NK 细胞功能下降。

## 2 中医治疗对消化道肿瘤患者免疫功能的调节

**2.1 免疫细胞** 免疫细胞是指参与机体免疫应答活动或与之相关的细胞,包括 T、B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞等。其中 T 细胞属于细胞免疫,是机体破坏肿瘤细胞的主要免疫应答方式。T 细胞可以与肿瘤细胞表面特定受体结合直接破坏肿瘤细胞,也可以释放细胞因子限制肿瘤细胞的生长;自然杀伤细胞的免疫应答为非特异性免疫,无须抗原的识别就可以直接破坏肿瘤细胞。因此体内 T 细胞与 NK 细胞的水平可以反映肿瘤患者大部分的免疫情况。

**2.1.1 T 细胞** T 细胞由骨髓多能造血干细胞中分化而来,并在胸腺中发育成熟。在胸腺经过阳性选择后,T 细胞分为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞与 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞;根据 T 细胞在免疫应答中所起的作用不同,将其分为辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和调节性 T 细胞。CD8<sup>+</sup> T 细胞具有细胞毒作用可以直接破坏肿瘤细胞,通过识别肿瘤细胞表面抗原直接破坏肿瘤细胞或释放多种细胞因子抑制肿瘤生长。CD4<sup>+</sup> T 细胞作为辅助性 T 细胞,在免疫活动中可以激活 NK 细胞与 CD8<sup>+</sup> T 细胞,同时还可以增加其抗肿瘤细胞的杀伤能力。肿瘤细胞通过免疫编辑“逃脱”机体免疫细胞的监视和清除,同时还可以抑制免疫细胞的生成和活性,降低机体免疫水平。目前许多研究证明运用具有扶正解毒

的中药方可以提高晚期消化道患者的细胞免疫功能<sup>[29]</sup>。陈聆等<sup>[30]</sup>临床上运用自拟扶正抑瘤方剂联合化疗治疗晚期结直肠癌患者,发现扶正抑瘤方联合化疗治疗后的患者血 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 数值较治疗前增加。王冰<sup>[31]</sup>发现君子扶正汤可以提高晚期结直肠癌患者化疗后的外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞百分率。王振东等<sup>[32]</sup>在对比清胰化积方联合化疗治疗胰腺癌与单纯化疗治疗胰腺癌后患者的免疫功能,发现清胰化积方联合化疗患者血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于单纯化疗组。黄攀等<sup>[33]</sup>发现健脾活血方联合化疗可以提高晚期胃癌患者体内 CD3<sup>+</sup> T 细胞数量及 CD4<sup>+</sup> T 细胞与 CD8<sup>+</sup> T 细胞的比值。中药可以调节辅助 T 细胞 Th1/Th2 的偏移,提高 Th1 辅助细胞的数量,黄斯阳等<sup>[34]</sup>发现经黄芪多糖联合化疗治疗后体内的晚期食管癌患者 Th1、Th1/Th2 显著高于单纯化疗患者,而 Th2 显著低于单纯化疗患者 ( $P < 0.01$ )。Th1 主要发挥细胞免疫功能,可以刺激细胞毒性细胞活化,从而提高对异常细胞的杀伤作用;Th2 可以激活体液免疫,活化 B 细胞。过高的 Th2 细胞可以抑制 Th1 细胞的生成。正常人体内 Th1 细胞与 Th2 细胞数量可以在一定的范围内浮动。Th1/Th2 偏移指 Th1 细胞与 Th2 细胞其中一方过于偏高,提示机体细胞免疫与体液免疫的不平衡。近年来有研究表明 Th1/Th2 偏移与肿瘤有关,许多肿瘤患者体内可出现 Th2 数值较 Th1 高<sup>[35]</sup>。这一现象与肿瘤的免疫抑制有关<sup>[36]</sup>。中医运用扶正解毒法明显提高了晚期消化道肿瘤患者 T 细胞数量,增强机体细胞免疫同时维持细胞免疫与体液免疫之间的平衡。

**2.1.2 自然杀伤细胞(NK)** NK 细胞为大淋巴细胞,由骨髓干细胞分化发育而来,广泛分布于机体血液与骨髓中。NK 细胞表面没有识别特性抗原的受体,其对异己细胞的破坏是通过细胞表面的杀伤细胞抑制受体与杀伤细胞激活受体来调节的。正常细胞表面表达的组织相容性复合物 (MHC) I 类蛋白可以与 NK 细胞表面的杀伤抑制受体结合从而避免 NK 细胞对正常细胞产生攻击<sup>[37]</sup>,而肿瘤细胞表面的 MHC I 往往表达下降或结构发生改变,无法与 NK 细胞的抑制受体结合。NK 细胞破坏肿瘤的机制主要为<sup>[38]</sup>:①抗体介导的

细胞毒效应。抗体与靶细胞结合后与 NK 细胞上的相应受体结合引起 NK 细胞活化并破坏靶细胞;②释放溶酶素与穿孔素使靶细胞裂解;③通过 FasL/Fas 途径诱导细胞凋亡;④通过释放细胞因子破坏肿瘤细胞。一些益气扶正的中药可以提高晚期消化道癌症患者治疗后 NK 细胞的数量,提高机体免疫功能。李豪侠<sup>[39]</sup>发现恶性肿瘤患者经黄芪多糖注射液治疗后体内 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值升高。李琳发现参一胶囊(主要成分为人参皂苷)联合化疗可以提高胰腺癌患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞的数量。目前许多研究也发现人参皂苷在一定程度可以提高机体免疫功能<sup>[40]</sup>。周青等<sup>[41]</sup>发现启膈化痰合剂可以提高大鼠淋巴细胞数量及 NK 细胞活性,从而提高大鼠抗肿瘤的能力。

**2.2 免疫分子** 免疫分子的种类较多含括较广。免疫分子可以反应机体体液免疫情况同时也可以调节细胞免疫。一些免疫分子可以破坏肿瘤细胞,如补体系统激活后可以在肿瘤细胞上形成攻膜分子导致细胞膜的破裂。邵扣凤等<sup>[42]</sup>发现参苓白术散联合化疗治疗可以提高晚期胃癌患者血中淋巴细胞转化率、补体 C3、IgG、IgA、IgM。补体 C3 为补体 3 条激活途径的共同激活途径,中药治疗可以提高患者体内的 C3 的数量,从而提高患者补体系统免疫作用;免疫球蛋白反应患者体内抗体功能。抗体对肿瘤细胞的抑制作用机制为:①抗体通过补体激活途径激活补体,补体在肿瘤细胞膜上形成攻膜分子导致肿瘤细胞的裂解。②诱导巨噬细胞、NK 细胞攻击靶细胞;③封闭肿瘤细胞表面的因子,从而抑制肿瘤细胞的生长<sup>[43]</sup>。路平等<sup>[44]</sup>对食道癌患者采用自拟软坚散结加活血化瘀法组方结合辨证加减治疗,治疗疗程结束后患者外周血 IgG、IgA、IgM 较前提高。滕晓晶<sup>[45]</sup>试验研究发现顺铂联合扶正康复合剂可以提高裸鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、IL-2 和 IL-6 含量。除了中药汤剂有提高免疫分子数量增强患者体液免疫作用外,中药提取物治疗也可以提高晚期消化道患者的体液免疫。王国良<sup>[46]</sup>发现晚期消化道肿瘤患者经复方苦参注射液治疗后的外周血中 IL-2 均数增加。在晚期胰腺癌患者治疗上,胡永明<sup>[47]</sup>发现患

者经参麦注射液联合化疗治疗后,其血清中 IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN 表达水平与单用化疗的患者相比改善明显。

### 3 展望与思考

机体免疫功能的正常与否与肿瘤发生发展及肿瘤的治疗密切相关。目前西医治疗消化道肿瘤患者多采用手术及放化疗等手段。这种治疗方案可以很快的杀伤肿瘤细胞,减轻患者肿瘤负荷,但同时也不可避免的带来许多不良反应。手术及放化疗对于患者免疫功能有一定的要求,在患者免疫过低情况下就不能进行上述治疗。而中医的扶正解毒法着眼于消化道肿瘤患者的“本虚标实”的病机,通过补益类的中药提高患者机体的免疫功能,并利用自身免疫对肿瘤细胞产生限制与杀伤的作用。中医运用活血、祛痰、解毒等中药去除体内的邪毒,恢复机体的平衡。因此临床上我们要结合患者自身情况,选择合适的治疗方案,要充分发挥中医药在治疗肿瘤上的优势,运用中西医结合的方法去治疗肿瘤患者。

目前中医在治疗肿瘤上仍存在一些未解决的问题:①未形成规范化的治疗方。中医辨证论治的思维决定了每一个患者治疗方案不大相同,而目前中医医师个人水平参差不齐,因此不同医师对同一患者的用方用药都不同。这使中医中药的推广受阻,同时疗效不好把握;②许多中药对机体免疫调节的机理尚未明确。我们需要更多的数据来确定中医治疗的疗效及肿瘤患者的证型分布。通过大数据分析实现肿瘤专病专方,使得治疗方案规范化。

### 参考文献

- [1] 邹万成,张六通,邱幸凡,等.古籍中恶性肿瘤之各种称谓文义考析[J].湖北中医学院学报,2008,10(2):16.
- [2] 何伟.恶性肿瘤现代中医病因病机研究现状及问题分析[J].中国中医基础医学志,2019,25(6):848-850.
- [3] 赵晓智,王浩.不同术式对结直肠癌根治术后患者应激状态与免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(11):1188-1191.
- [4] Wang Q, Yang L, Xu F, et al. Changes of lymphocyte subgroups in non-small cell lung cancer patients before and during chemotherapy [J]. Clin Lab, 2015, 61 (10): 1343-1351.
- [5] Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogelius IR, et al. Lymphocyte count kinetics, factors associated with the end-

- of-radiation-therapy lymphocyte count, and risk of infection in patients with solid malignant tumors treated with curative-intent radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(4): 812-823.
- [6] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1-2.
- [7] Teng MW, Galon J, Fridman WH, et al. From mice to humans: developments in cancer immunoediting[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3338-3346.
- [8] Gabrilovich Dmitry I, Nagaraj Srinivas. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nature reviews Immunology*, 2009, 9(3): 162-174.
- [9] Motallebnezhad M, Jadidi-Niaragh F, Qamsari ES, et al. The immunobiology of myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1387-1406.
- [10] 何向锋, 窦骏. 髓源性抑制细胞在肿瘤免疫中的作用[J]. *微生物学免疫学进展*, 2009, 37(2): 64-67.
- [11] 高晶晶, 焦志军, 许化溪. 髓源性抑制细胞抑制机制及其抗肿瘤免疫治疗[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(4): 327-331.
- [12] Jauffmann J, Lelis FJN, Teschner AC, et al. Human monocytic myeloid-derived suppressor cells impair B-cell phenotype and function in vitro[J]. *European journal of immunology*, 2020, 50(1): 33-47.
- [13] Rachel F, Gabitass, Nicola E. Annels, et al. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2011, 60(10): 1419-1430.
- [14] Chen MF, Kuan FC, Yen TC, et al. IL-6-stimulated CD11b<sup>+</sup> CD14<sup>+</sup> HLA-DR-myeloid-derived suppressor cells, are associated with progression and poor prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncotarget* [J]. 2014, 5(18): 8716-8728.
- [15] 李晓宁. 髓源性抑制细胞在胃癌肿瘤免疫中的作用[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(6): 654.
- [16] Karakasheva TA, Dominguez GA, Hashimoto A, et al. CD38<sup>+</sup> M-MDSC expansion characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients[J]. *JCI Insight*. 2018; 3(6): e97022.
- [17] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Research*, 2017, 27(1): 109-118.
- [18] Wang XF, Wang L. Changes of Th17/Treg cell and related cytokines in pancreatic cancer patients[J]. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, 8(5): 5702-5708.
- [19] Byrne William L, Mills Kingston HG, Lederer James A, et al. Targeting regulatory T cells in cancer[J]. *Cancer research*, 2011, 71(22): 6915-6920.
- [20] Zou L, Barnett B, Safah H, et al. Bone marrow is a reservoir for CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells that traffic through CXCL12/CXCR4 signals[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22): 8451-8455.
- [21] Sun B, Liu M, Cui M, et al. Granzyme B-expressing treg cells are enriched in colorectal cancer and present the potential to eliminate autologous T conventional cells[J]. *Immunology Letters*, 2020, 217: 7-14.
- [22] Ma Q, Liu J, Wu G, et al. Pharmacol. Co-expression of LAG3 and TIM3 identifies a potent Treg population that suppresses macrophage functions in colorectal cancer patients[J]. *Physiol*, 2018, 45(10): 1002-1009.
- [23] 陆威, 李永翔, 张尚鑫, 等. 胃癌患者外周血及癌组织中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞、转录因子 Foxp3 的表达及临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(7): 790-793.
- [24] Zhou S, Shen Z, Wang Y, et al. CCR7 Expression and Intratumoral FOXP3(+) Regulatory T Cells are Correlated with Overall Survival and Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(9): e74430.
- [25] Dutsch-Wicherek MM, Szubert S, Dziobek K, et al. Analysis of the treg cell population in the peripheral blood of ovarian cancer patients in relation to the long-term outcomes[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(4): 179-184.
- [26] 毛争强. 浸润性 CD11b<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> 粒细胞在人胃癌微环境中免疫抑制功能及其机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [27] Wang TT, Zhao YL, Peng LS, et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway[J]. *Gut*, 2017, 66(11): 1900-1911.
- [28] 郑雨佳. 食管癌肿瘤微环境中 TNF- $\alpha$  诱导 NK 细胞表达 Tim-3 导致功能耗竭[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [29] 李悠然, 陈邑岐, 王浩, 等. 中药汤剂联合静脉化疗方案对结直肠癌患者细胞免疫功能影响的 Meta 分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(10): 2035-2041.
- [30] 陈聆, 马耀凯, 李鑫. 扶正抑瘤方联合乌苯美司胶囊治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. *癌症进展*, 2016, 14(4): 357-359.
- [31] 王冰. 君子扶正汤对结直肠癌患者术后化疗减毒增效

- 及增强免疫力方面的临床研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2014.
- [32] 王振东, 唐建荣, 李大威. 清胰化积方对中晚期胰腺癌患者生存期及细胞免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(7): 984-988.
- [33] 黄攀, 陶敏贤, 许纯, 等. 健脾活血方联合化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, (6): 37-39.
- [34] 黄斯阳, 罗强. 黄芪多糖配合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床效果观察[J]. 中国现代医生, 2017, (35): 25-28.
- [35] Wang LH, Wang LL, Zhang J, et al. Th1/Th2 and Treg/Th17 cell balance in peripheral blood of patients with ovarian cancer[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(8): 1066-1070.
- [36] 许承斌, 柴晓文. Th1/Th2 细胞的免疫功能变化与抗肿瘤免疫[J]. 现代诊断与治疗, 2009, 20(3): 163-165.
- [37] Bern MD, Parikh BA, Yang L, et al. Inducible down-regulation of MHC class I results in natural killer cell tolerance[J]. The Journal of experimental medicine, 2019, 216(1): 99-116.
- [38] Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks[J]. Nature reviews. Cancer, 2015, 16(1): 7-19.
- [39] 李豪侠. 黄芪多糖对老年胰腺癌晚期患者生存质量、细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3): 243-244.
- [40] 马红霞, 白文梅. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 联合化疗用于肺癌的疗效评价及对肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(5): 406-409.
- [41] 周青, 孙长侠, 孙斐, 等. 启膈化痰合剂对顺铂治疗小鼠食管癌的减毒增效作用[J]. 中国现代中药, 2018, 20(3): 283-287, 297.
- [42] 邵扣风, 肖平. 参苓白术散加减方对晚期胃癌化疗患者毒副反应及免疫功能的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 26-28, 32.
- [43] 郝捷. 肿瘤学概论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 62-63.
- [44] 路平, 李荣, 梁秋冬, 等. 中药对食管癌术后患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2006, (2): 121-122.
- [45] 滕晓晶. 扶正康复合剂联合顺铂抑制移植性胃癌的实验研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [46] 王国良. 复方苦参注射液对晚期消化系肿瘤病人 IL-2、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 及肿瘤标志物水平的影响[D]. 石河子: 石河子大学, 2011.
- [47] 胡永明. 参麦注射液联合吉西他滨对晚期胰腺癌患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的影响研究[J]. 现代实用医学, 2015, 27(5): 628-630.
- (收稿日期: 2020-09-20 编辑: 巩振东)