

黄芪多糖在肿瘤免疫治疗中的研究进展

王雅楠^{1,2}, 屈莲平², 张治宽³, 曹阳君², 石彩冬², 张小凤², 高峰^{1*} (1.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院结直肠肛门外科, 兰州 730050; 2.甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; 3.甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 兰州 730050)

摘要: 黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)作为中国传统补气名药黄芪的主要活性成分之一, 在调节免疫、抗氧化等方面具有良好的药理作用。近年来, 随着 PD-1/PD-L1 抑制剂及抗 CTLA-4 药物在肿瘤治疗方面取得的成功, 免疫治疗真正成为临床抗肿瘤的主要治疗方式之一。本文针对肿瘤免疫逃逸和肿瘤微环境改变的特性, 挖掘 APS 作为抗肿瘤辅助用药的临床潜力, 归纳了 APS 在抑制肿瘤免疫逃逸、调节肿瘤微环境、改善免疫功能等方面的作用及其机制。总结分析 APS 对各种肿瘤的免疫调控作用, 以期为 APS 用作抗肿瘤辅助性药物提供客观依据。

关键词: 黄芪多糖; 免疫治疗; 免疫逃逸; 肿瘤微环境

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)24-3452-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221747

引用本文: 王雅楠, 屈莲平, 张治宽, 等. 黄芪多糖在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3452-3458.

Research Progress of Astragalus Polysaccharide in Tumor Immunotherapy

WANG Yanan^{1,2}, QU Lianping², ZHANG Zhikuan³, CAO Yangjun², SHI Caidong², ZHANG Xiaofeng², GAO Feng^{1*} (1.Department of Colorectal & Anal Surgery, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 2.Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3.Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs of Gansu Province, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT: Astragalus polysaccharides(APS), as one of the main active components of Astragali Radix, a traditional famous tonic drug in China, has good pharmacological effects in regulating immunity and anti-oxidation. In recent years, with the success of PD-1/PD-L1 inhibitors and anti-CTLA-4 drugs in cancer treatment, immunotherapy has truly become one of the main clinical anti-tumor treatment methods. Aiming at the characteristics of tumor immune escape and tumor microenvironment change, this paper explores the clinical potential of APS as an anti-tumor adjuvant drug, and summarizes the role and mechanism of APS in inhibiting tumor immune escape, regulating tumor microenvironment, and improving immune function. To summarize and analyze the immune regulation of APS on various tumors in order to provide an objective basis for APS as a clinical anti-tumor adjuvant drug.

KEYWORDS: astragalus polysaccharides; immunotherapy; immune escape; tumor microenvironment

黄芪是中国最常用的中药材之一, 据中国药典 2020 年版介绍, 中药黄芪为豆科膜荚黄芪和蒙古黄芪的干燥根, 具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、托毒排脓、行滞通痹及敛疮生肌等功效^[1-2], 为传统补气中药之一。黄芪中含有黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)、黄芪皂苷、黄酮类化合物、黄芪碱等多种有效成分^[3], 其中关于主要成分 APS 的研究最为广泛, 目前已报道 APS 具有调节免疫、抗肿瘤、抗氧化、降血压、降血糖和保护肝肾功能等广泛的药理作用, 并证实

APS 与化疗药物联合应用可减少全身性不良反应, 在免疫系统的发生发育、结构完整和功能发挥等方面起重要作用^[4]。

APS 作为黄芪的主要活性成分之一, 诸多报道表明其在抗肿瘤方面具有增强化疗药物敏感性^[5]、促进肿瘤细胞凋亡^[6]、抑制肿瘤内皮生长因子/表皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor/epidermal growth factor receptor, VEGF/EGFR)的表达^[7]、调节肠道微生物区系^[8]和抑制 PD-L1 的表达^[9]等作用, 展现了 APS 在调节肿瘤免疫和抗肿

基金项目: 甘肃省科技计划项目(20YF8FA098)

作者简介: 王雅楠, 男, 硕士生 E-mail: 820431189@qq.com

*通信作者: 高峰, 男, 博士, 主任医师, 博导 E-mail: gaofeng994512@

163.com

瘤方面所具备的治疗潜力。本文就 APS 在调节肿瘤免疫和调节肿瘤微环境方面的作用及其机制作一综述。

1 肿瘤的免疫治疗

自 1973 年加拿大学者发现树突状细胞(dendritic cell, DC)以来,学术界对肿瘤免疫治疗进行了大量且长久的研究。1997 年 FDA 批准了首个用于治疗淋巴瘤的单克隆抗体——Rituximab^[10]。2011 年 FDA 批准 Ipilimumab(CTLA-4 抑制剂)用于不可切除或转移性的黑色素瘤的治疗,2014 年 FDA 批准 Nivolumab 及 Pembrolizumab(PD-1 抑制剂)治疗转移性黑色素瘤^[11]。2017 年 FDA 批准首款嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)药物治疗 B 细胞前体急性淋巴性白血病^[12]。经过数十年的努力,尤其近年来以 PD-1、CTLA-4、PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂和 CAR-T 的成功,使得免疫治疗真正成为肿瘤治疗方法之一。当前免疫治疗已被认为是与手术、放疗和化疗并驾齐驱的治疗选择之一^[13]。

机体免疫可分为主动免疫(刺激自身的免疫系统)和被动免疫(包括细胞因子、抗体和直接作用于肿瘤的转移性免疫细胞)两类^[14]。针对肿瘤的免疫治疗以调节巨噬细胞功能(巨噬细胞的极化、DC 的成熟等)和调节 T 细胞功能(主动疫苗接种、过继细胞转移治疗、免疫检查点抑制剂等)为主^[15]。众所周知,肿瘤的免疫逃逸是肿瘤细胞躲避机体免疫系统杀伤的主要原因。肿瘤细胞不但能促进免疫抑制状态及调节性免疫细胞的产生,而且能够募集大量促肿瘤细胞建立肿瘤微环境,促进肿瘤进展。骨髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞、DC、中性粒细胞和辅助性 T 细胞 17 等细胞是肿瘤微环境中促进肿瘤进展的重要免疫抑制细胞^[16]。在肿瘤微环境中,诸多证据表明肿瘤细胞通过抑制 DC 抗原提呈功能、促进肿瘤相关巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化、释放免疫抑制分子[如 TGF- β 、VEGF、CXCL5-CXCR2、IL-10、吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)]、将异常表达的肿瘤相关抗原呈递给 T 细胞、促 T 细胞凋亡(PD-1 和 PD-L1 等)和抑制细胞毒性 T 淋巴细胞功能等多种方式共同影响机体免疫系统,实现其免疫逃逸^[14,17-19]。

针对肿瘤特有的免疫抑制及逃逸机制,目前

在研或已上市的肿瘤免疫治疗药物主要包括阻断负调控信号靶向肿瘤免疫逃逸的药物、直接刺激免疫原性的药物以及其他免疫刺激药物(如肿瘤疫苗、外源重组细胞因子等)^[20]。其中免疫检查点抑制剂(如抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 抗体)在临床抗肿瘤治疗中表现出良好的治疗效果,但其只针对特定的部分人群有效。基于此,许多关于调控肿瘤微环境及促进免疫的其他治疗方式也正在研究当中,例如调节肠道微生物区系^[21]、肿瘤疫苗的开发^[22]等。事实上,中国许多中药的有效活性成分对调节肿瘤微环境也具有良好的作用,作为辅助治疗药物协同化疗或免疫检查点抑制剂在抗肿瘤方面展现出良好的治疗潜力。

2 基于免疫治疗的 APS 抗肿瘤研究

APS 作为黄芪的主要活性成分之一,具有抗肿瘤及调节免疫等重要的药理作用。研究证实 APS 能够调控多种实体肿瘤微环境,改善免疫抑制状态,从而抑制肿瘤生长。在调节免疫细胞方面:APS 具有抑制肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型极化、增加细胞毒性 T 淋巴细胞浸润、促进 DC 成熟及促进自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能等作用。有报道证实 APS 可以通过调节 Treg 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、DC 等免疫细胞激活免疫抑制的肿瘤微环境^[23]。在调节免疫抑制因子方面:APS 不但降低免疫抑制细胞因子的释放,而且能够增加免疫激活因子含量。例如 APS 具有抑制肿瘤微环境中 IL-10、TGF- β 和 VEGF 的表达,促进 TNF- α 、IL-2、IL-12 和 TNF- β 的表达等^[24]。在相关肿瘤患者临床试验中,APS 不但能够缓解患者疼痛、恶心、呕吐和疲劳症状,而且能够减轻化疗药物对患者免疫功能的影响,减轻化疗药物不良反应,提高患者的生活质量^[25]。众多研究充分证实了 APS 具有调控多种实体肿瘤微环境的能力,下文详细概述不同实体瘤中 APS 对肿瘤微环境的调控作用及对临床患者免疫功能的改善作用。

2.1 肺癌

Bamodu 等^[26]发现 APS 在体外试验中能促进 DC 的成熟,体内试验证实 APS 能够促进肺癌肿瘤微环境中巨噬细胞的 M1 型极化、下调促肿瘤因子 IL-10 的表达;说明 APS 不仅能增强 DC 的抗原提呈能力,而且能够调节巨噬细胞 M1 极化,抑制肿瘤细胞的生长。Liao 等^[27]探讨了 APS 对肺腺癌细胞的影响,发现 APS 治疗能够降低巨噬细胞

移动抑制因子,从而抑制肺腺癌细胞的迁移和侵袭。Zhou 等^[28]发现 APS 与中药成分组成的药对能显著改善肺癌小鼠的免疫抑制状态,提示 APS 对肺癌小鼠具有免疫调节抗肿瘤的作用。Zhao 等^[7]探讨了 APS 对肺癌小鼠血管 VEGF 和 EGFR 表达的影响,结果证实 APS 能有效抑制小鼠肺癌的生长和转移,改善免疫器官功能和抑制肿瘤组织中 VEGF 和 EGFR 的表达。Phacharapiyangkul 等^[29]探讨了 APS 对人肺癌细胞 A549 和 PC9 中 IDO 的影响,发现 APS 能够抑制肺癌细胞内 IDO 的产生和功能。IDO 作为色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的关键酶,其在肿瘤微环境中通过耗尽色氨酸和增加犬尿氨酸的含量抑制 T 细胞功能^[30]。Tsao 等^[31]回顾性分析比较了接受免疫检查点抑制剂治疗和 APS 联合免疫检查点抑制剂的肺癌患者临床资料,治疗 6 周后分析发现联合 APS 治疗的肺癌患者中性粒细胞/淋巴细胞比率降低,说明 APS 可以改善经免疫检查点抑制剂治疗的肺癌患者的临床预后。以上研究表明,APS 不仅能够调节肺癌肿瘤微环境中 DC、肿瘤相关巨噬细胞和 T 细胞的功能,增加免疫系统对肿瘤细胞的识别杀伤能力,而且能通过降低肿瘤组织内 IDO、VEGF 和 EGFR 的表达抑制肿瘤增殖和免疫逃逸。

2.2 乳腺癌

Yang 等^[32]探讨了 APS 对乳腺癌细胞的影响,发现 APS 不仅能降低乳腺癌细胞的迁移和侵袭力,而且能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肿瘤细胞增殖,减少上皮-间充质转化介导的肿瘤细胞迁移和侵袭;上皮-间充质转化在促进肿瘤迁移和侵袭的过程中起重要作用,该研究结果也揭示了 APS 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抗乳腺癌的作用机制。Li 等^[33]探讨了 APS 对人乳腺癌 MCF-7 细胞的影响,发现 APS 能够激活巨噬细胞释放一氧化氮和 TNF- α 。一氧化氮和 TNF- α 能够诱导肿瘤细胞凋亡,间接抑制肿瘤细胞的生长。Li 等^[6]通过小鼠体内试验证实 APS 不仅能促进小鼠脾淋巴细胞的增殖和巨噬细胞的吞噬功能,而且 APS 联合 5-氟尿嘧啶可改善小鼠免疫抑制状态,增加其抗肿瘤作用;可以发现 APS 主要通过影响肿瘤细胞的增殖、迁移和改善机体免疫状态,进而抑制乳腺癌的进展。

2.3 肝癌

APS 可增强抗肿瘤免疫,主要与增加 IL-2、

IL-6 和 TNF- α 的释放以及减少 IL-10 的释放有关。Lai 等^[34]探讨了 APS 对肝癌 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用,结果发现 APS 显著提高了小鼠脾脏和胸腺指数,以及血清中 IL-2、IL-6 和 TNF- α 的浓度。类似的研究如 Yang 等^[35]发现 APS 对 H22 荷瘤小鼠的体质量、脾脏、胸腺指数和巨噬细胞吞噬功能均具有改善调节作用。此外,APS 治疗还能促进 IL-2、IL-12 和 TNF- β 的分泌,降低血清中 IL-10 的水平。说明 APS 能够通过改善免疫功能以提高宿主的免疫反应,产生抗肿瘤作用。Tian 等^[36]探讨了 APS 对 H22 荷瘤小鼠细胞因子的调节作用,发现 APS 对 H22 荷瘤小鼠具有抗肿瘤作用,与其上调 IL-2、IL-6 和 TNF- α 的表达水平,下调 IL-10 的表达水平有关。

2.4 结直肠癌

VEGF 在结直肠癌的转移进展过程中发挥重要作用^[37],抗 VEGF 单克隆抗体贝伐珠单抗联合化疗药物是目前临床上治疗转移性结直肠癌的重要手段之一。Lee 等^[38]探讨了 APS 对小鼠抗血管 VEGF 产生的影响,发现 APS 对肿瘤微环境中 VEGF 的生成具有显著的抑制作用。肿瘤细胞在肿瘤微环境中可促进 PD-1 和 PD-L1 的高表达帮助其自身实现免疫逃逸。Chang 等^[39]对 APS 能否影响肿瘤细胞 PD-L1 的表达进行研究,发现随着 APS 浓度的增加,PD-L1 在小鼠结肠癌细胞 CT26 中的表达明显下调,说明 APS 能够降低肿瘤微环境中的免疫耐受,增强免疫应答。Chang 等^[40]的一项研究发现,APS 不仅能够诱导肿瘤小鼠体内产生抗 PD-1 抗体,并且能够有效阻断 PD-1 与 PD-L1 之间的相互作用。可见 APS 抗肿瘤作用除了改善免疫和抑制 VEGF 之外,对免疫检查点也具有一定的调控作用,更加展现出 APS 能够作为抗肿瘤辅助用药的临床潜力。

2.5 黑色素瘤

自 FDA 批准 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂治疗黑色素瘤以来,黑色素瘤的免疫治疗已取得良好的临床疗效。孙舒玉等^[41]研究发现 APS 能够抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,降低脾脏中 Treg 的比例及 TGF- β 、IL-10 的表达。Hwang 等^[42]在 APS 对小鼠肺转移性黑色素瘤影响的研究中证实 APS 能够激活 DC,进一步刺激 NK 细胞和 T 细胞,增强了 T 细胞在肿瘤微环境中的作用;并且发现 APS 和抗 PD-L1 抗体联合应用可抑制黑色素瘤细胞的

肺部浸润, 这些结果表明 APS 可能作为辅助用药增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。Gong 等^[9]报道了 APS 联合顺铂可减缓顺铂耐药细胞诱导的小鼠黑色素瘤生长;同时还发现 APS 能够下调 PD-L1 的表达, 间接改善 T 细胞功能。以上研究结果提示, APS 不仅能够直接抑制促肿瘤因子 TGF- β 和 IL-10、调节 PD-1/PD-L1 的表达, 而且能够在减轻化疗药物耐药性方面发挥作用。

2.6 宫颈癌

Elham 等^[43]探讨了 APS 对人外周血单个核细胞与宫颈癌 HeLa 细胞共培养的免疫调节作用, 发现 APS 能促进与 HeLa 细胞共培养的人外周血单个核细胞增殖, 且 APS 可降低 IL-10 和 TGF- β 的表达。该研究结果提示 APS 对宫颈癌肿瘤微环境的调节可能是通过减少抑制性细胞因子的分泌, 从而调节免疫应答, 提高抗肿瘤效果。

2.7 胃癌

APS 除了能够通过促进胃癌细胞凋亡, 引起细胞周期停滞, 抑制迁移和侵袭等途径抑制胃癌细胞的生长和转移之外, 还能增强胃癌患者和大鼠模型的免疫功能^[44]。Wu 等^[45]探讨了 APS 联合阿帕替尼对 AGS 胃癌细胞的影响, 发现与单用阿帕替尼相比, 联合用药显著抑制了 AGS 细胞的增殖和迁移, 并且抑制了 AKT 磷酸化及基质金属蛋白酶-9 的表达, 表明 APS 能够增强阿帕替尼的抗肿瘤疗效。唐有为等^[46]发现 APS 能够通过影响上皮-间充质转化抑制 SGC-7901 细胞的转移。张明明等^[47]探讨了 APS 对胃癌术后化疗患者免疫功能的影响, 与单纯化疗组相比, 高剂量 APS 联合化疗组能够明显改善化疗对患者免疫功能的影响, 降低化疗药物对 CD3⁺、CD4⁺T 细胞的抑制作用。吕彩霞等^[48]探讨了 APS 对晚期胃癌患者外周血中 Tregs 细胞的影响, 发现 APS 治疗后能够显著抑制 CD4⁺CD25⁺Tregs 及 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Tregs 的表达。Tregs 细胞的高表达与免疫抑制有关, 表明 APS 能够通过影响 Tregs 细胞改善患者的免疫抑制状态。另外, 肿瘤疫苗的开发被认为是肿瘤治疗的下一个突破口^[22], APS 无不良作用且可增强 BALB/c 小鼠对卵清蛋白的 Th1 和 Th2 免疫应答, 具有作为疫苗佐剂的良好潜力^[49]。荆雪宁等^[50]探讨了经 APS 诱导成熟的 DC 肿瘤疫苗对人胃癌细胞 SGC-7901 体外抗肿瘤的作用机制, 发现 APS 可诱导未成熟 DC 转向成熟, 增强 DC 表面共刺激分子

的表达。经 APS 诱导成熟的 DC 向 T 细胞提呈抗原, 增加 IL-12 和干扰素- γ 的分泌, 增强其细胞免疫功能。以上结果表明: APS 不仅抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 而且能够通过调节 T 淋巴细胞和 Tregs 细胞改善机体免疫功能, 进一步发挥抗肿瘤作用。

3 讨论

目前以抗 PD-1/PD-L1、抗 CTLA-4 和抗血管生成成为主的免疫疗法作为治疗肿瘤性疾病的重要方式之一, 在少数患者中产生了良好的临床疗效。PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用诱导 T 细胞凋亡, 降低细胞毒性 T 淋巴细胞浸润, 从而促进肿瘤细胞躲避机体免疫杀伤^[51]。APS 在多种肿瘤中被证实能够抑制 PD-L1 的表达, 并且阻断 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用。IDO 作为色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的限速酶, 其含量的增加促使该代谢途径下游犬尿氨酸含量增加, 抑制 CD8⁺T 细胞功能, 促进肿瘤细胞免疫逃逸。APS 则可通过色氨酸-犬尿氨酸代谢途径抑制肿瘤微环境中 IDO 的表达, 改善 T 细胞功能以促进机体免疫反应。

APS 对肿瘤微环境的调节作用表现在能够促进 DC 的成熟、巨噬细胞 M1 极化及 IL-2、IL-12 和肿瘤坏死因子的分泌。作为功能最强的抗原提呈细胞, 成熟的 DC 在免疫识别过程中起着至关重要的作用。巨噬细胞在免疫系统中具有 2 种激活方式: 由干扰素- γ 驱动的 M1 经典激活和 IL-4 及 IL-13 驱动的 M2 交替激活; 其 M1 巨噬细胞在肿瘤微环境中表现出抗肿瘤活性, 而 M2 巨噬细胞则完全相反, 表现出促血管生成和抑制免疫反应的功能。一系列研究证实肿瘤细胞能够促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化, 肿瘤微环境中巨噬细胞也多表现为 M2 亚型^[52]。另外, 肿瘤细胞能够促使巨噬细胞表达 PD-L1, 抑制巨噬细胞吞噬功能^[53]。并且可能与 T 细胞表面 PD-1 结合, 诱导 T 细胞凋亡。

APS 对肿瘤微环境的调节作用还表现在能够影响细胞因子的释放。APS 抑制肿瘤微环境中 IL-10 和 TGF- β 的表达, IL-10 和 TGF- β 能够通过募集辅助性 T 细胞 17 进而促进骨髓源性抑制细胞的免疫抑制功能^[23,41]。另外, APS 能促进 IL-2、IL-12、IFN- γ 和 TNF 的表达, 这些细胞因子不仅能够激活 NK 和巨噬细胞等免疫细胞, 而且能够诱导肿瘤细胞凋亡和促进免疫细胞增殖分化, 产生抗肿瘤作用, 见图 1。

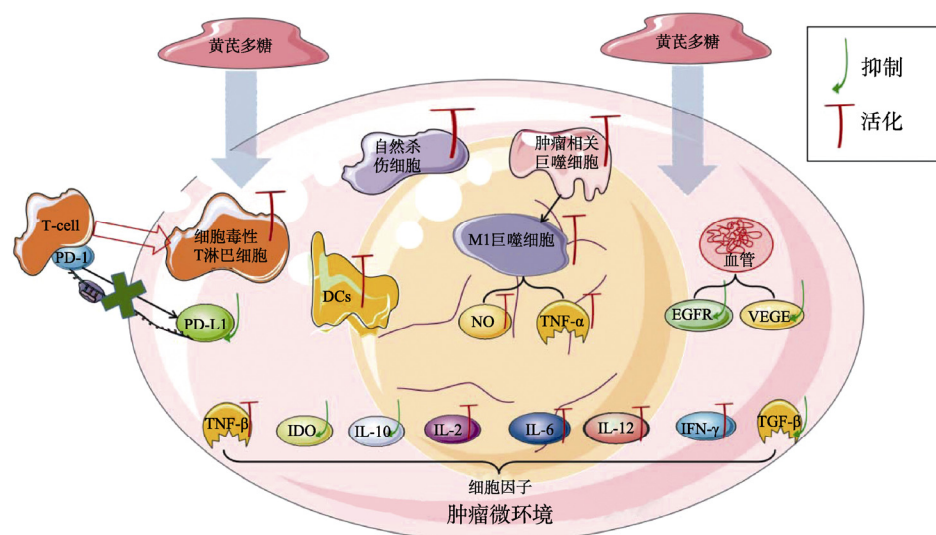


图1 黄芪多糖对肿瘤微环境的调节作用图

Fig. 1 Schematic diagram of regulating effect of astragalus polysaccharide on tumor microenvironment

临床上应用化疗药物杀伤肿瘤细胞的同时也给患者带来了一系列的不良反应。常见的不良反应如呕吐、腹泻等消化道症状，中性粒细胞减少、麻木等血液神经毒性以及免疫抑制作用^[54-55]。在使用APS联合化疗/免疫检查点抑制剂治疗的研究中，APS能够显著减轻化疗药物对患者免疫功能的影响，减轻化疗药物不良反应，提高患者生活质量，展现出APS作为临床辅助用药的巨大潜力。

4 小结和展望

APS作为中国传统补气中药黄芪的主要活性成分，在调节实体瘤肿瘤微环境和改善机体免疫方面具有良好的应用潜力。众多体内外试验证实了APS可通过调控肿瘤微环境中免疫细胞的激活和细胞因子的释放产生抑制肿瘤免疫逃逸的作用，相关临床试验也证实APS联合化疗能够减轻患者化疗后不良反应，提高患者免疫功能及生活质量，这为APS作为潜在抗肿瘤临床辅助用药提供了有力证据。虽然APS在免疫方面的抗肿瘤作用已被证实且具有良好的应用前景，但仍面临诸多问题。首先，肿瘤免疫逃逸是肿瘤微环境中十分复杂的过程，肿瘤细胞不但直接影响免疫细胞功能，而且通过调控免疫检查点及细胞因子间接抑制机体免疫。APS虽然能够改善肿瘤微环境中免疫细胞功能，但APS对免疫细胞的具体作用机制仍不清楚。其次，目前大多数APS免疫治疗抗肿瘤的研究限于体外或小鼠体内，临床相关试验证据不足。若有更多合理可靠的临床研究提供证据支撑，可能会对APS作为抗肿瘤辅助用药具有重要意义。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2020.
- [2] LI Q, HU J H, GAO B, et al. Advances on immunoregulation effect of astragalus polysaccharides[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(2): 199-206.
- [3] ZHENG Y J, REN W Y, ZHANG L N, et al. A review of the pharmacological action of astragalus polysaccharide[J]. Front Pharmacol, 2020(11): 349.
- [4] AU YEUNG K K, HAN Q B, KO J K. *Astragalus membranaceus*: A review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(1): 1-22.
- [5] LI C H, HONG L, LIU C, et al. Astragalus polysaccharides increase the sensitivity of SKOV₃ cells to cisplatin[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(2): 381-386.
- [6] LI W F, HU X Y, WANG S P, et al. Characterization and anti-tumor bioactivity of astragalus polysaccharides by immunomodulation[J]. Int J Biol Macromol, 2020(145): 985-997.
- [7] ZHAO L C, ZHONG Y T, LIANG J, et al. Effect of astragalus polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with lewis transplantable lung cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 392-394.
- [8] DING G Q, GONG Q Y, MA J Y, et al. Immunosuppressive activity is attenuated by astragalus polysaccharides through remodeling the gut microenvironment in melanoma mice[J]. Cancer Sci, 2021, 112(10): 4050-4063.
- [9] GONG Q Y, YU H, DING G Q, et al. Suppression of stemness and enhancement of chemosensitivity in the resistant melanoma were induced by astragalus polysaccharide through PD-L1 downregulation[J]. Eur J Pharmacol, 2022(916): 174726.
- [10] GRILLO-LÓPEZ A J, HEDRICK E, RASHFORD M, et al. Rituximab: Ongoing and future clinical development[J]. Semin Oncol, 2002, 29(1 Suppl 2): 105-112.

- [11] FINKELMEIER F, WAIDMANN O, TROJAN J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(12): 1169-1175.
- [12] ABREU T R, FONSECA N A, GONÇALVES N, et al. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies[J]. *J Control Release*, 2020(319): 246-261.
- [13] BERGMAN P J. Cancer immunotherapies[J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2019, 49(5): 881-902.
- [14] HELMY K Y, PATEL S A, NAHAS G R, et al. Cancer immunotherapy: Accomplishments to date and future promise[J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(10): 1307-1320.
- [15] KAKIMI K, KARASAKI T, MATSUSHITA H, et al. Advances in personalized cancer immunotherapy[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(1): 16-24.
- [16] LIU Y, CAO X T. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(5): 509-522.
- [17] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: Rationale, challenges and potential[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6): 361-375.
- [18] LEI X, LEI Y, LI J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2020(470): 126-133.
- [19] KATZ J B, MULLER A J, PRENDERGAST G C. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape[J]. *Immunol Rev*, 2008(222): 206-221.
- [20] VELCHETI V, SCHALPER K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016(35): 298-308.
- [21] SUN J Y, YIN T L, ZHOU J H, et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4082-4088.
- [22] IGARASHI Y, SASADA T. Cancer vaccines: Toward the next breakthrough in cancer immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2020(2020): 5825401.
- [23] 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.
- [24] ZHOU L J, LIU Z J, WANG Z X, et al. Astragalus polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Sci Rep*, 2017(7): 44822.
- [25] HUANG W C, KUO K T, BAMODU O A, et al. Astragalus polysaccharide (PG2) ameliorates cancer symptom clusters, as well as improves quality of life in patients with metastatic disease, through modulation of the inflammatory cascade[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1054.
- [26] BAMODU O A, KUO K T, WANG C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2264.
- [27] LIAO C H, YONG C Y, LAI G M, et al. astragalus polysaccharide(PG2) suppresses macrophage migration inhibitory factor and aggressiveness of lung adenocarcinoma cells[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(6): 1491-1509.
- [28] ZHOU X, LIU Z J, LONG T T, et al. Immunomodulatory effects of herbal formula of astragalus polysaccharide(APS) and polysaccharopeptide(PSP) in mice with lung cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018(106): 596-601.
- [29] PHACHARAPIYANGKUL N, WU L H, LEE W Y, et al. The extracts of *Astragalus membranaceus* enhance chemosensitivity and reduce tumor indoleamine 2, 3-dioxygenase expression[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(8): 1107-1115.
- [30] KUAN Y D, LEE C H. *Salmonella* overcomes tumor immune tolerance by inhibition of tumor indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 374-385.
- [31] TSAO S M, WU T C, CHEN J Z, 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.
- [32] YANG S, SUN S Q, XU W Q, et al. *Astragalus* polysaccharide inhibits breast cancer cell migration and invasion by regulating epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(4): 1819-1832.
- [33] LI W F, SONG K D, WANG S P, et al. Anti-tumor potential of *Astragalus* polysaccharides on breast cancer cell line mediated by macrophage activation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019(98): 685-695.
- [34] LAI X Y, XIA W B, WEI J, et al. Therapeutic effect of *Astragalus* polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22-bearing mice[J]. *Dose Response*, 2017, 15(1): 1559325816685182.
- [35] YANG B, XIAO B, SUN T Y. Antitumor and immunomodulatory activity of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in H22 tumor-bearing mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013(62): 287-290.
- [36] TIAN Q E, LI H D, YAN M, et al. Astragalus polysaccharides can regulate cytokine and P-glycoprotein expression in H22 tumor-bearing mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47): 7079-7086.
- [37] TROIANI T, MARTINELLI E, ORDITURA M, et al. Beyond bevacizumab: New anti-VEGF strategies in colorectal cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(7): 949-959.
- [38] LEE Y C, HUANG H T, CHANG C D, et al. Isolation of anti-VEGF monoclonal antibodies with neutralizing effects from an astragalus-induced immune antibody library[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(88): 107007.
- [39] CHANG H L, KUO Y H, WU L H, et al. The extracts of *Astragalus membranaceus* overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(7): 939-945.
- [40] CHANG F L, TSAI K C, LIN T Y, et al. *Astragalus membranaceus*-derived anti-programmed death-1 monoclonal antibodies with immunomodulatory therapeutic effects against tumors[J]. *Biomed Res Int*, 2020(2020): 3415471.
- [41] SUN S Y, HE X J, CHAI W, et al. Effects of astragalus

- polysaccharide on treg cells in tumor-bearing mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(12): 176-178.
- [42] HWANG J, ZHANG W, DHANANJAY Y, et al. *Astragalus membranaceus* polysaccharides potentiate the growth-inhibitory activity of immune checkpoint inhibitors against pulmonary metastatic melanoma in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2021(182): 1292-1300.
- [43] ELHAM S, MOHAMMAD-REZA S, KOBRA E, et al. Immunomodulatory effects of astragalus polysaccharide on human peripheral blood mononuclear cells co-cultured with cervical cancer cell line[J]. Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan, 2021, 41(5): 684-694.
- [44] CHEN L P, HE C R, ZHOU M, et al. Research progress on the mechanisms of polysaccharides against gastric cancer[J]. Molecules, 2022, 27(18): 5828.
- [45] WU J, YU J X, WANG J, et al. Astragalus polysaccharide enhanced antitumor effects of apatinib in gastric cancer AGS cells by inhibiting AKT signalling pathway[J]. Biomedecine Pharmacother, 2018(100): 176-183.
- [46] TANG Y W, LI Y T. Effects of astragalus polysaccharides on *in vitro* cell metastasis of SGC7901 induced by non-contact co-cultured HUVECs cells[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2020, 42(4): 887-892.
- [47] ZHANG M M, LI W H, ZHAO P, et al. Effect of astragalus polysaccharides on immunologic function of gastric cancer patients with postoperative adjuvant chemotherapy[J]. Guangdong Med J(广东医学), 2018, 39(23): 3543-3547.
- [48] LYU C X, YUAN X Y, SHAO W H, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharide on expression and function of regulatory T cells in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Pract Geriatr(实用老年医学), 2021, 35(6): 564-567.
- [49] ZHOU Y M, ZONG Y H, LIU Z H, et al. Astragalus polysaccharides enhance the immune response to OVA antigen in BALB/c mice[J]. Biomed Res Int, 2021(2021): 9976079.
- [50] JING X N, QIU B, WANG J F, et al. *In vitro* anti-tumor effect of human dendritic cells vaccine induced by astragalus polysaccharin: An experimental study[J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2014, 34(9): 1103-1107.
- [51] AI L Y, XU A T, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: Signaling, cancer, and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020(1248): 33-59.
- [52] VAN DER JEUGHT K, XU H C, LI Y J, et al. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(34): 3834-3848.
- [53] GORDON S R, MAUTE R L, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. Nature, 2017, 545(7655): 495-499.
- [54] PÓTI Z, MAYER A. Current methods of chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. Options for reduction of side-effects[J]. Orv Hetil, 2013, 154(21): 803-809.
- [55] HAUNER K, MAISCH P, RETZ M. Side effects of chemotherapy[J]. Urologe A, 2017, 56(4): 472-479.

收稿日期: 2022-11-26

(本文责编: 蔡珊珊)