DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250305.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250305.1746.004

天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸的作用机制研究进展

谢瑛莹[1,2],李东东[1]✉,张晓青[3],马纯政[1],胡亦杨[1,2],赵宁宁[1,2],张 娟[1,2]✉
(1.河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;2.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450046;3.郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

[摘要]免疫逃逸是引发肿瘤转移和复发的关键因素,目前免疫治疗逐渐成为癌症治疗的新途径并在临床治疗中效果显著。天然产物是药物开发的重要来源,在癌症免疫治疗中显示出多种生物活性和巨大潜力。大量研究发现天然产物在多种癌症类型中可以通过直接调控固有免疫细胞和适应性免疫细胞,或通过调节相关细胞因子和信号通路等多种方式间接调控免疫细胞活性,以重塑肿瘤微环境,增强免疫系统的免疫监视能力,进而抑制肿瘤免疫逃逸过程。此综述天然产物通过调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸的作用机制,以期为研发肿瘤免疫治疗新策略提供用药指导和思路。

[关键词]天然产物;免疫细胞;肿瘤免疫逃逸
[中图分类号]R730.51 [文献标志码]A [文章编号]2097-5953(2025)13-1032-09

Research progress on the mechanism of natural products regulating immune cells involved in tumor immune escape

XIE Yingying[1,2], LI Dongdong[1]✉, ZHANG Xiaoqing[3], MA Chunzheng[1], HU Yiyang[1,2], ZHAO Ningning[1,2], ZHANG Juan[1,2]✉
(1. *The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450002, *China*; 2. *The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*; 3. *The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450052, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Science Foundation of China* (82204981); *Traditional Chinese Medicine Discipline Construction Project of Henan Province* (*STG-ZYX*06-202145); *Special Project for Scientific Research of Traditional Chinese Medicine in Henan Province* (2021*JDZX*2002); *Doctoral Research Fund of Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine* (2022*BSJJ*07); *Doctoral Research Fund of Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine* (2023*BSJJ*02); *Special Project for Scientific Research of Traditional Chinese Medicine in Henan Province* (20-21*ZY*2115); 2022 *Graduate Research and Innovation Capability Enhancement Plan Project of Henan University of Traditional Chinese Medicine* (2022*KYCX*057); 2023 *Graduate Research and Innovation Capability Enhancement Plan Project of Henan University of Traditional Chinese Medicine* (2023*KYCX*043); 2023 *Graduate Research and Innovation Capability Enhancement Plan Project of Henan University of Traditional Chinese Medicine* (2023*KYCX*051)

[*Author*]: *XIE Yingying*, *E-mail*: *xyy*199806@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *ZHANG Juan*, *M.D.*, *Associate Professor*, *Master Supervisor*, *E-mail*: *cancer*126@126.*com*; *LI Dongdong*, *M.D.*, *Attending Physician*, *E-mail*: *dongdongli*2018@126.*com*.

Received: 2024-11-25 *Revised*: 2025-02-18 *JHMU*, 2025;31(13):1032-1040

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Immune escape is a key factor leading to tumor metastasis and recurrence. At present, immunotherapy has gradual-

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(82204981);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145);河南省中医药科学研究专项课题(2021JDZX2002);河南省中医院博士科研基金(2022BSJJ07);河南省中医院博士科研基金(2023BSJJ02);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2115);河南中医药大学2022年度研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057);河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX043);河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX051)
[作者简介]谢瑛莹,E-mail:xyy199806@163.com。
[通讯作者]张娟,医学博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:cancer126@126.com;共同通讯作者:李东东,医学博士,主治医师,E-mail:dongdongli2018@126.com。
[收稿日期]2024-11-25 [修回日期]2025-02-18 网络出版时间:2025-03-06 12:41:59

ly become a new way of cancer treatment and has achieved remarkable results in clinical treatment. Natural products are an important source of drug development, showing a variety of biological activities and great potential in cancer immunotherapy. A large number of studies have found that natural products can indirectly regulate the activity of immune cells in a variety of cancer types by directly regulating innate immune cells and adaptive immune cells, or by regulating related cytokines and signaling pathways, so as to reshape the tumor microenvironment, enhance the immune surveillance ability of the immune system, and then inhibit the tumor immune escape process. Therefore, the mechanism of natural products participating in tumor immune escape by regulating immune cells is reviewed in order to provide medication guidance and ideas for the development of new strategies for tumor immunotherapy.

[Key words] Natural products; Immune cells; Tumor immune escape

根据统计数据显示,在全球范围内,癌症是最致命的疾病之一,仅在2022年全球就有近2 000万例癌症新发病例和970万癌症死亡病例[1],有研究预计未来50年全球癌症患者人数还将继续上升[2]。在中国,2022年新发癌症病例482.5万,新发癌症死亡病例257.4万[1],由于癌症的持续进展特性和致命倾向,癌症已成为影响我国人民身体健康的重要问题[3]。肿瘤转移和复发是导致癌症死亡的主要原因,其中免疫逃逸是诱导肿瘤转移和复发的重要因素,并且与免疫疗法的有效性密切相关。免疫逃逸是癌症特征之一,虽然最初癌细胞可以被免疫系统有效监测和识别,但由于癌症的免疫编辑作用,肿瘤细胞最终会进入免疫逃逸状态,利用免疫系统来完成更快的转移,因此靶向肿瘤免疫逃逸是提高当前肿瘤治疗疗效的策略之一,深入挖掘免疫逃逸机制是未来突破癌症治疗瓶颈的重要研究方向。随着免疫学领域的兴起,免疫治疗在癌症治疗领域的应用不断蓬勃发展并逐渐成为癌症治疗的新途径,几种免疫检查点抑制剂已被批准应用于临床并取得令人满意的治疗效果[4]。

天然产物是药物开发的重要来源,许多报道显示天然产物作为抗肿瘤免疫调节剂有多重益处,在癌症免疫治疗中显示出多种生物活性和巨大潜力[5]。近年来关于天然产物抗癌的药理学研究逐渐增多,特别是有关天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸的研究逐渐深入,大量研究发现天然产物在解决癌症免疫疗法相关挑战方面显示出广阔的临床前景。本文将天然产物通过调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸的作用机制和研究进展进行系统总结,以期为发现各种天然产物的抗癌潜力提供新见解,为临床更多安全有效药物的开发提供新思路,在临床实践中为患者提供更多治疗选择[6]。

1 肿瘤免疫逃逸及相关免疫细胞

“免疫逃逸”,是指肿瘤细胞逃避免疫系统的监视,避免被清除从而存活并发展为转移性肿瘤的过程[7],免疫逃逸的过程包括肿瘤细胞上的配体表达和免疫抑制因子释放,这些过程会抑制免疫细胞功能或消耗免疫细胞,从而形成有利于肿瘤发生免疫逃逸的微环境[7]。肿瘤免疫逃逸的机制复杂,其中免疫细胞是肿瘤发生免疫逃逸的细胞基础,在一些免疫浸润的肿瘤中,肿瘤浸润淋巴细胞可达40%,因此了解肿瘤微环境中的免疫浸润是提高免疫治疗应答率和开发癌症免疫治疗新策略的关键[4]。

固有免疫系统由物理和化学屏障以及巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)和树突状细胞等各种类型的免疫细胞组成,主要通过非特异性杀伤肿瘤细胞或动员适应性免疫延缓肿瘤生长[8],而适应性免疫则通过体内抗原特异性T细胞和B细胞清除癌细胞[9]。巨噬细胞是参与先天免疫反应的重要免疫细胞,在不同微环境信号的引导下,巨噬细胞分化为两种表型,即经典活化巨噬细胞(M1)和替代性活化巨噬细胞(M2)[10]。M1巨噬细胞参与抗原加工和呈递,募集细胞毒性T淋巴细胞(CTL)激活适应性免疫反应,具有抗肿瘤活性[11];M2巨噬细胞,也称为肿瘤相关巨噬细胞(TAM)可通过上调免疫抑制性表面蛋白、分泌活性氧、产生细胞因子以抑制T细胞功能并分泌可募集调节性T细胞(Tregs)的趋化因子,在抑制内源性抗肿瘤免疫方面发挥关键作用[12]。此外M2巨噬细胞还具有抗炎和促肿瘤作用[13]。树突状细胞(DCs)是人体免疫系统中最关键的抗原呈递细胞,主要通过促进Toll样受体(TLR)的表达和产生多种白细胞介素(IL)发挥作用[14]。NK是重要的免疫细胞,可通过分泌穿孔素或颗粒酶等细胞毒素、释放死亡受体配体、产生细胞因子等多种方式来识别和杀伤肿瘤细胞以发挥其细胞毒性作用[15],此外TME中NK细胞的密度和活性与癌症患者预后相关[16]。髓源性抑制细胞(MDSCs)是一组未成熟的来源于髓系的免疫抑制细胞,在癌症中MDSCs的分化受到阻碍,在TME中积累,可通过产生抑制性分子(如精氨酸酶、髓过氧化物酶和活性氧等)抑制细胞毒性T淋巴细胞介导的细胞毒性反应并诱导调节性T细胞积累从而促进肿瘤转移[17,18]。T淋巴细胞是肿瘤免疫反应中的重要参与者,主要分为$CD4^+$T细胞

和$CD8^+$T细胞。$CD4^+$T细胞可产生和释放抗体，并参与$CD8^+$T细胞介导的抗肿瘤作用，若$CD4^+$T细胞分化为调节性T细胞，则可为触发或促进免疫逃逸提供有利条件[19]。B细胞在骨髓中产生并发育，并在次级淋巴器官（主要在脾脏）中经历选择并成熟，在TME中可产生抗体并介导抗体对病原体的免疫反应，发挥体液免疫功能，还能发挥细胞介导的免疫反应[20]，激活抗原特异性$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞，具有细胞毒性作用[21]（图1）。

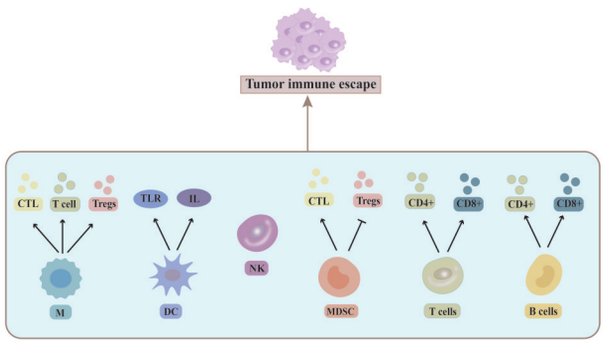

图1　肿瘤免疫逃逸及相关免疫细胞

Fig 1　Tumor immune escape and related immune cells

2　天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸

天然产物是结构复杂的化合物，由芳香族、杂环族或脂肪族等组成，具有多种生物活性。自古以来天然产物用来治疗包括癌症在内的多种疾病，在药物研发中起着至关重要的作用[22]，与其他药物相比表现出多组分、多通道、多靶点的药理作用，并且副作用更小[23]。近年来许多研究表明天然产物可以通过直接调控固有免疫细胞和适应性免疫细胞，或通过调节免疫相关细胞因子和信号通路等多种方式间接调控免疫细胞活性以重塑肿瘤微环境，调节免疫系统，进而在肿瘤免疫逃逸过程中发挥重要作用[24]（图2），天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸作用机制的详细总结见表1。

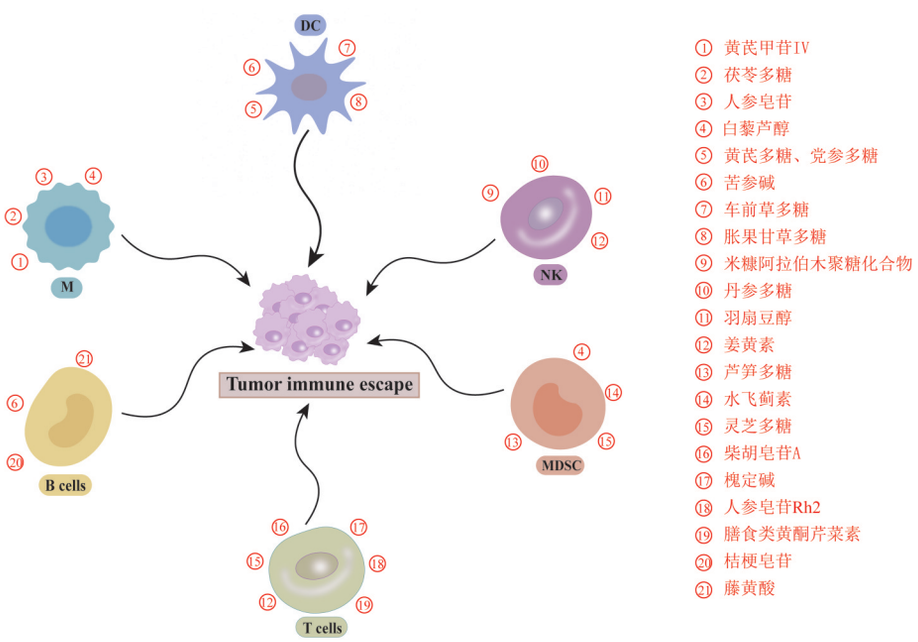

图2　天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸

Fig 2　Natural products regulate immune cells to participate in tumor immune escape

2.1　天然产物调控固有免疫细胞

2.1.1　巨噬细胞　研究发现，天然产物可以通过抑制M2巨噬细胞极化、激活巨噬细胞复极化或调节巨噬细胞的免疫应答能力以抑制肿瘤发生免疫逃逸，发挥抗肿瘤活性。

黄芪甲苷Ⅳ（AS-Ⅳ）是一种从黄芪中提取的皂苷，Xu等[25]发现AS-Ⅳ显著抑制IL-13和IL-4诱导的M2巨噬细胞极化，表现为CD206和M2相关基因表达降低，并抑制M2巨噬细胞诱导的A549和H1299癌细胞的侵袭、迁移和血管生成。体内实验表明，AS-Ⅳ治疗后肿瘤组织中M2巨噬细胞的百分比降低，M2巨噬细胞中AMPKα的活化被抑制，使肿瘤生长及肺癌的转移受到显著抑制。因此AS-Ⅳ通过AMPK信号通路部分阻断M2巨噬细胞极化，从而抑制肿瘤免疫逃逸。茯苓多糖（PCP）是椰子茯苓的主要活性成分，具有激活免疫应答的能力。

表1　天然产物调控免疫细胞参与肿瘤免疫逃逸的作用机制总结

Tab 1　Summary of the mechanism of natural products regulating immune cells involved in tumor immune escape

免疫细胞	天然产物	来源	作用机制	免疫逃逸	文献
巨噬细胞	黄芪甲苷Ⅳ	黄芪	通过AMPK信号通路部分阻断M2巨噬细胞极化	抑制	25
	茯苓多糖	椰子茯苓	茯苓多糖与巨噬细胞表面的TLR直接相互作用，通过TLR4/TRAF6/NF-κB信号转导增强免疫活性	抑制	26
	人参皂苷	人参	调节TAM的分化及其在肿瘤微环境中的相互作用	抑制	27
	白藜芦醇	葡萄、虎杖等植物	抑制巨噬细胞的M2极化或激活巨噬细胞从M2到M1表型的复极化	抑制	28
树突状细胞	黄芪多糖、党参多糖	黄芪、党参	增强DC的免疫活性，刺激或诱导一系列DC衍生的免疫调节细胞因子和趋化因子的表达和分泌	抑制	29
	苦参碱	苦参	通过抑制JAK2/STAT3的表达抑制乳腺癌MCF-7细胞的免疫杀伤作用和上皮间质转化	抑制	30
	车前草多糖	车前草	诱导DC成熟，促进成熟DC分泌Th1细胞因子	抑制	31
	胀果甘草多糖	胀果甘草	通过激活TLRs/NF-κB信号通路诱导DC成熟及活化，增加IL-12和IFN-γ的分泌	抑制	32
自然杀伤细胞	米糠阿拉伯木聚糖化合物	米糠	增加NK细胞粒度和细胞溶解活性水平	抑制	33
	丹参多糖	丹参	刺激脾细胞增殖，促进抗炎细胞因子产生，抑制促炎细胞因子分泌	抑制	34
	羽扇豆醇	羽扇豆等	促进NK细胞增殖，增加NK细胞对胃癌细胞的杀伤作用	抑制	35
	姜黄素	姜黄	通过损伤泛素-蛋白酶体系统逆转小鼠乳腺肿瘤外泌体对NK细胞的免疫抑制作用	抑制	36
髓系抑制细胞	芦笋多糖	芦笋	通过TLR4途径显著降低MDSCs增殖并诱导MDSCs凋亡	抑制	37
	白藜芦醇	虎杖、决明子等	通过触发凋亡减少G-MDSC积累，削弱其对$CD8^+$T细胞的抑制能力，促进CD8IFN-γ细胞扩增，并促进M-MDSC分化为CD11c和F4/80细胞	抑制	38
	水飞蓟素	水飞蓟	降低iNOS2、Arg-1和MMP9的mRNA表达，升高Th1相关细胞因子（IFN-γ、IL-2）的水平，降低IL-10水平	抑制	39
	灵芝多糖	灵芝	通过CARD9-NF-κB-IDO通路调节MDSC分化，减少肿瘤组织中MDSC积累	抑制	40
T细胞	灵芝多糖	灵芝	增加携带胶质瘤的大鼠血清中IL-2、TNF-α和INF-γ的浓度，并增强NK细胞和T细胞的细胞毒性	抑制	41
	柴胡皂苷A	柴胡	将Th1/Th2平衡向Th1偏移，增加IL-12、IL-12受体和磷酸化STAT4表达以促进Th1分化	抑制	42
	槐定碱	槐花	缓解TAM对$CD8^+$T细胞增殖的免疫抑制，增加$CD8^+$T细胞的增殖和细胞毒性功能	抑制	43
	人参皂苷Rh2	人参	增强肿瘤中T淋巴细胞浸润，引发脾淋巴细胞的细胞毒性	抑制	44
	膳食类黄酮芹菜素	芹菜等	稳定Ikaros表达，显著增加$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的百分比，降低Treg细胞的百分比	抑制	45
	姜黄素	姜黄	抑制PD-L1和p-STAT3在体外和体内表达，使肿瘤微环境中$CD8^+$T细胞增加，Tregs和MDSCs减少	抑制	46
B细胞	桔梗皂苷	桔梗	下调MCL-1、BCL-2和BCL-XL等抗凋亡蛋白的表达水平，而使促凋亡蛋白BAK的表达水平上调	抑制	47
	苦参碱	苦参	使细胞色素C从线粒体释放到胞质溶胶中激活caspase-3	抑制	48
	藤黄酸	藤黄	诱导Bax积累，使抗凋亡蛋白显著减少，线粒体膜完整性降低，诱导细胞色素C和AIF释放，释放的凋亡因子直接或通过形成半胱天冬酶-9复合物，诱导半胱天冬酶活化	抑制	49

TLR4在巨噬细胞上表达，是许多信号通路传导所必需的受体，TLR4信号通路被激活后通过产生炎性细胞因子来抵御病原体入侵，这些细胞因子是活化的巨噬细胞防御病原体的关键手段。Tian等[26]发现，PCP治疗可刺激巨噬细胞产生细胞因子，从而增强免疫及抗癌活性，使肺癌小鼠模型的肿瘤体

积明显缩小。其机制可能是PCP与巨噬细胞表面的TLR直接相互作用，通过TLR4/TRAF6/NF-κB信号转导增强免疫活性，从而抑制肺癌细胞发生免疫逃逸。人参皂苷是人参的代表活性成分。CD206是M2巨噬细胞的标志物，研究证实人参皂苷可以降低CD206的水平，并降低肺癌细胞中VEGF、MMP2和MMP9的表达。因此，人参皂苷可以调节TAM的分化及其在肿瘤微环境中的相互作用，从而调节免疫和抗肿瘤活性，抑制肿瘤免疫逃逸，最终抑制肺癌的发展和扩散[27]。白藜芦醇是存在于虎杖、决明子等植物中的一种非类黄酮多酚，属于二苯乙烯类天然产物。白藜芦醇可通过抑制巨噬细胞的M2极化或激活巨噬细胞从M2到M1表型的复极化，抑制肿瘤发生免疫逃逸。此外，白藜芦醇处理的M2巨噬细胞抑制了VEGF-C诱导的HLEC迁移、侵袭和淋巴管生成。体内实验表明，白藜芦醇抑制肿瘤生长和向肺部转移，并减少肿瘤中淋巴管内皮细胞的面积。综上表明白藜芦醇的抗肿瘤和抗转移作用是通过调节M2巨噬细胞活化，抑制肿瘤免疫逃逸所产生[28]。

2.1.2 树突状细胞 许多研究报道，天然产物可以通过多种信号通路诱导树突状细胞成熟，增强树突状细胞的免疫杀伤活性，抑制肿瘤细胞发生免疫逃逸，最终抑制癌症进展。

黄芪多糖和党参多糖分别来自黄芪和党参根部。Chang等[29]发现用黄芪多糖和党参多糖处理的DC促进了乳腺癌小鼠$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的增殖，刺激DC产生多种特异性细胞因子和趋化因子，并有效激活特定免疫功能，在试验小鼠中表现出抗转移活性。因此，黄芪多糖和党参多糖不仅增强DC的免疫活性，而且还刺激或诱导一系列DC衍生的免疫调节细胞因子和趋化因子的表达和分泌，最终抑制乳腺癌细胞发生免疫逃逸。苦参碱广泛存在于豆科植物苦参中，具有显著的抗肿瘤作用。王绪麟等[30]在研究中使用DC-CIK细胞与苦参碱联合作用于乳腺癌细胞，结果发现DC-CIK细胞与苦参碱联合对MCF-7细胞的增殖抑制率较单独DC-CIK细胞组显著增加，且DC-CIK细胞联合苦参碱对MCF-7细胞增殖相关蛋白Ki67、PCNA表达的抑制作用均优于单独处理组，表明DC-CIK细胞联合苦参碱对乳腺癌MCF-7细胞的免疫杀伤作用和对上皮间质转化的抑制作用显著增强，其机制可能是通过抑制JAK2/STAT3的表达发挥作用。Gao等[31]发现从车前草全株中提取的车前草多糖（PLP）可以促进DC的表型和功能成熟。在体外实验中，对照组显示DC呈圆形，半悬浮状态，而PLP治疗组中DC的形态特征变大，悬浮，表现出更典型的树突状突起，且PLP增强了CD80等表面分子的表达，表明PLP诱导DC成熟。此外，PLP促进成熟DC分泌Th1细胞因子，增强DC的免疫功能，刺激淋巴细胞增殖，并将幼稚T细胞分化为细胞毒性T细胞，从而抑制乳腺肿瘤细胞发生免疫逃逸。胀果甘草多糖来源于胀果甘草，可提高DC的抗原呈递功能，显著上调DC表面标志分子表达，诱导DC成熟，其作用机制与激活TLRs/NF-κB信号通路相关。胀果甘草多糖佐助的DC疫苗能够减缓H22肝癌小鼠肿瘤的生长，增加肝癌小鼠血清中IL-12和IFN-γ含量，可以体外诱导DC成熟及活化，促进肿瘤细胞凋亡，最终抑制肿瘤免疫逃逸[32]。

2.1.3 自然杀伤细胞 天然产物可通过调控多种细胞因子增加肿瘤微环境中NK细胞数目及免疫活性，调节宿主的免疫监视能力，发挥抗肿瘤作用。

米糠阿拉伯木聚糖化合物（RBAC）是通过用香菇酶提取物水解米糠产生的多糖，能够恢复由于肿瘤（前列腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤和白血病）发展引起的免疫功能障碍。具体来说，RBAC通过增加NK细胞粒度和细胞溶解活性水平，提高宿主破坏肿瘤细胞的免疫监视能力，这些发现与大量体内外证据一致[33]。丹参多糖（SMPA）源自丹参根茎，Wang等[34]发现SMPA显著刺激脾细胞增殖，促进抗炎细胞因子（IL-2、IL-4和IL-10）产生，抑制促炎细胞因子（IL-6和TNF-α）分泌，增强NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞（CTL）的免疫杀伤活性。此外，SMPA给药明显升高胃癌大鼠脾细胞产生的颗粒酶B和IFN-γ水平，抑制免疫逃逸。羽扇豆醇是一种三萜烯，Wu等[35]通过LDH评估NK细胞对胃肿瘤细胞的杀伤作用，结果表明适当浓度的羽扇豆醇可以促进NK细胞的增殖，抑制胃癌细胞增殖，增加NK细胞对胃癌细胞的杀伤作用。姜黄素是一种在姜黄中发现的天然多酚。已知来自TS/A乳腺癌细胞的外泌体抑制IL-2诱导的NK细胞的细胞毒性，姜黄素可以通过损伤泛素-蛋白酶体系统逆转小鼠乳腺肿瘤外泌体对NK细胞的免疫抑制作用。Jak3介导的Stat5激活是IL-2诱导的NK细胞的细胞毒性所必需的，阻断IL-2刺激的NK细胞的Stat5激活被认为是肿瘤外泌体介导的免疫抑制机制之一。

因此姜黄素可增强肿瘤外泌体蛋白的泛素化,降低肿瘤外泌体对NK细胞的免疫活性抑制[36]。

2.1.4 髓系抑制细胞 髓系抑制细胞(MDSC)是先天性和适应性免疫系统的下调因子,通过抑制T细胞增殖、细胞因子产生和肿瘤细胞杀伤来抑制抗肿瘤免疫反应,是肿瘤介导免疫逃逸的关键驱动因素之一。研究发现,天然产物可以通过促进髓系抑制细胞凋亡、调节细胞分化以抑制髓源性抑制细胞的功能、抑制髓系抑制细胞的积累,从而抑制肿瘤细胞发生免疫逃逸。

芦笋多糖(AP)是从芦笋中提取的植物多糖,Zhang等[37]发现AP通过TLR4途径显著降低MDSCs增殖并诱导MDSCs凋亡,且AP处理增强Bax和Caspase-9的表达,抑制Bcl-2的表达,表明AP表现出显著的抗MDSC活性,减弱对抗肿瘤免疫反应的抑制。髓源性抑制细胞由粒细胞MDSC(G-MDSC)和单核细胞MDSC(M-MDSC)2个亚群组成,MDSC在TME中扩增,通过不同的机制阻断效应T细胞活化,促进免疫逃逸。Zhao等[38]使用Lewis肺癌小鼠模型来研究白藜芦醇(RSV)对MDSC的影响。结果表明,RSV通过触发凋亡减少G-MDSC积累,削弱其对$CD8^+$T细胞的抑制能力,促进CD8IFN-γ细胞扩增,并促进M-MDSC分化为CD11c和F4/80细胞,从而抑制免疫逃逸。水飞蓟素是从水飞蓟中提取的天然黄酮木脂素类化合物,Wu等[39]发现水飞蓟素增加了肿瘤组织中$CD8^+$T细胞的表达,同时诱导一氧化氮合酶-2(iNOS2)、精氨酸酶-1(Arg-1)和MMP9的mRNA表达降低,表明MDSC在肿瘤组织中的功能受到抑制且MDSC的比例降低,同时Th1相关细胞因子水平升高,IL-10水平降低。总之,水飞蓟素抑制MDSC的浸润和功能,增强$CD8^+$T细胞的浸润和功能,从而抑制肺癌细胞发生免疫逃逸。灵芝多糖是从灵芝子实体中分离纯化出的多糖(GLP),Wang[40]发现GLP治疗后小鼠脾脏和肿瘤组织中MDSC的积累较少,且肿瘤体积和重量减小。进一步研究发现GLP完全逆转了Lewis肺癌小鼠(LLC)模型MDSC中CARD9、p-Syk和p65蛋白表达的降低及IDO蛋白的表达增加,表明GLP对MDSC分化的调节作用通过CARD9-NF-κB-IDO通路实现。

2.2 天然产物调控适应性免疫细胞

2.2.1 T细胞 很多研究表明,天然产物可以通过多种信号通路促进T细胞分化及增殖,增强T细胞的抗肿瘤免疫反应,在多种癌症类型中抑制肿瘤发生免疫逃逸。

Wang等[41]发现灵芝多糖(GL-PS)可以增加携带胶质瘤的大鼠血清中IL-2、TNF-α和INF-γ的浓度,并增强NK细胞和T细胞的细胞毒性。此外,GL-PS能够促进DCs功能成熟,从而抑制胶质瘤生长,延长大鼠存活时间。柴胡皂苷A(SSa)是一种从柴胡中提取的三萜类糖苷。Zhao等[42]SSa增强抗肿瘤免疫,表现为肿瘤中浸润的$CD8^+$T细胞和$CD4^+$T细胞增多,显著抑制乳腺肿瘤生长和肿瘤细胞增殖。其潜在机制为SSa将Th1/Th2平衡向Th1偏移,表现为血清IFN-γ和IL-12水平升高,IL-4和IL-10水平降低,SSa可增加IL-12、IL-12受体和磷酸化STAT4表达以促进Th1分化从而增强抗肿瘤免疫,抑制免疫逃逸。槐定碱是从槐花的种子中提取的生物活性碱。Zhuang等[43]发现槐定碱处理的TAM以剂量依赖性方式促进$CD8^+$T的增殖,且$CD8^+$T细胞中典型细胞因子(包括颗粒酶B、TNF-α和穿孔素)的表达明显上调。此外槐定碱处理后$CD8^+$T细胞的功能耗竭标志物的表达下调。因此槐定碱治疗缓解了TAM对$CD8^+$T细胞增殖的免疫抑制,增加了$CD8^+$T细胞的增殖和细胞毒性功能,并缓解了$CD8^+$T细胞耗竭。Wang等[44]发现在黑色素瘤小鼠模型中,人参皂苷Rh2增强了肿瘤中T淋巴细胞浸润,并引发了脾淋巴细胞的细胞毒性。膳食类黄酮芹菜素(API)是一种来源于芹菜等多种植物的天然植物类黄酮和选择性CK2抑制剂,可靶向CK2依赖性信号通路。CK2活性的增加负责调节转录因子Ikaros的稳定性,Ikaros对T细胞等淋巴细胞的发育至关重要,Ikaros表达缺失与$CD4^+$和$CD8^+$T细胞百分比的显著降低有关。Nelson等[45]评用API处理来自幼稚小鼠的脾细胞发现API稳定Ikaros表达,$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的百分比显著增加,Treg细胞的百分比降低,表明API可用于激活胰腺癌小鼠的T细胞免疫,抑制免疫逃逸。姜黄素是一种植物多酚色素。在TME中,癌细胞可以利用PD-L1的过表达来逃避T细胞介导的肿瘤特异性免疫,STAT3磷酸化导致下游靶基因激活,促进肿瘤细胞免疫逃避。Liao等[46]发现姜黄素可以抑制PD-L1和p-STAT3在体外和体内表达,此外姜黄素处理后舌鳞状细胞癌肿瘤微环境中$CD8^+$T细胞增加,Tregs和MDSCs减少,抗肿瘤免疫反应得到显著改善。

2.2.2 B细胞 研究发现，天然产物可以诱导线粒体功能障碍，通过上调促凋亡蛋白，下调抗凋亡蛋白，促进B淋巴细胞凋亡。

桔梗皂苷(PD)是一种三萜皂苷，Liu等[47]发现PD可以抑制弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞系的活力。从机制上讲，PD处理下调了MCL-1、BCL-2和BCL-XL等抗凋亡蛋白的表达水平，而使促凋亡蛋白BAK的表达水平上调。在SUDHL-4衍生的异种移植小鼠模型中，PD给药显著限制了肿瘤生长且没有明显的副作用。苦参碱是一种四环喹嗪啶生物碱，Aghvami等[48]发现用苦参碱治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)B淋巴细胞可增强ROS的产生，引起线粒体肿胀和线粒体膜电位下降，并使促凋亡蛋白Bax显著上调和抗凋亡蛋白Bcl-2下调。其机制可能为细胞色素C从线粒体释放到胞质溶胶中使caspase-3激活，最终使ALL B淋巴细胞凋亡。藤黄酸(GA)来源于传统中药藤黄，Shi等[49]发现GA在弥漫性大B细胞淋巴瘤中显示出显著的抗肿瘤活性。其机制与蛋白酶体功能障碍有关，具体为GA诱导Bax积累，使抗凋亡蛋白以剂量和时间依赖性方式显著减少，促凋亡因子和抗凋亡因子之间的不平衡导致线粒体膜完整性降低，从而诱导细胞色素C和AIF释放，释放的凋亡因子直接或通过形成半胱天冬酶-9复合物间接诱导半胱天冬酶活化。

3 讨论

自引入免疫疗法用于癌症治疗以来，天然产物在抗肿瘤药物的发现和生产中发挥了重要作用。本文中一系列研究表明天然产物在多种癌症类型中可以通过调控免疫细胞的数目或功能抑制免疫逃逸发生，从而发挥抗癌活性。目前天然产物作为肿瘤免疫治疗的调节剂在体外和体内临床前研究中均显示出广阔的开发前景，并且具有免疫调节活性广泛、来源丰富和不良反应较少等优势。但目前仍然存在一些问题值得进一步探究：(1)由于癌症存在患者个体差异、肿瘤异质性和TME差异等特点，导致免疫治疗的总体有效率仍然相对较低，且天然产物与肿瘤免疫相关的靶点和分子机制尚未完全阐明。未来利用单细胞组学、转录组学及切片组织培养或类器官培养等将有助于识别复杂的免疫相关细胞网络和信号通路，以提高天然产物免疫治疗的有效率及其生物利用度。(2)目前大多数研究都是基于癌细胞系的体外试验中进行，有必要分析这些天然产物在动物癌症模型中的功能，以更好地模拟人类癌症的特征。未来需要开展更多动物临床试验以发现更多安全有效且具有普适性或组织特异性的天然产物以及不同瘤种的特异性天然产物。(3)由于肿瘤免疫逃逸是一个复杂的调控网络，因此靶向多种作用机制的综合治疗可能具有更加广阔的治疗前景。未来如何实现天然产物与传统抗肿瘤疗法的结合以进一步发挥其免疫治疗的优势，达到增效减毒的抗肿瘤治疗效果，为临床干预提供更安全、更有效的治疗策略，还有待进一步深入挖掘。

作者贡献度说明：

谢瑛莹：负责设计论文框架，起草论文；李东东、张晓青、马纯政、胡亦杨、赵宁宁负责论文修改；张娟：负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

2 Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: Global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(10): 663-672.

3 Maomao C, He L, Dianqin S, et al. Current cancer burden in China: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-1138.

4 Rui R, Zhou L, He S. Cancer immunotherapies: Advances and bottlenecks[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1212476.

5 Gupta M, Chandan K, Sarwat M. Natural products and their derivatives as immune check point inhibitors: Targeting cytokine/chemokine signalling in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 214-232.

6 Tian W, Huang J, Zhang W, et al. Harnessing natural product polysaccharides against lung cancer and revisit its novel mechanism[J]. Pharmacol Res, 2024, 199: 107034.

7 Ahmadi M, Abbasi R, Rezaie J. Tumor immune escape: Extracellular vesicles roles and therapeutics application[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 9.

8 Buzas EI. The roles of extracellular vesicles in the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(4): 236-250.

9 Yi M, Li T, Niu M, et al. Exploiting innate immunity

for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):187.

10 Miao S, Zhang Q. Circulating circRNA: A social butterfly in tumors[J]. Front Oncol, 2023, 13:1203696.

11 Liu H, Ouyang Z, Li S. Advances of M1 macrophages-derived extracellular vesicles in tumor therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 181:117735.

12 Toledo B, Zhu Chen L, Paniagua-Sancho M. Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: A call for precision immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1):44.

13 Gao J, Liang Y, Wang L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2022, 13:888713.

14 Zhao Z, Zhao G, Yang S, et al. The significance of exosomal RNAs in the development, diagnosis, and treatment of pancreatic cancer[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):364.

15 Shi Y, Hao D, Qian H, et al. Natural killer cell-based cancer immunotherapy: From basics to clinical trials[J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1):101.

16 Momayyezi P, Bilev E, Ljunggren HG, et al. Viral escape from NK-cell-mediated immunosurveillance: A lesson for cancer immunotherapy? [J]. Eur J Immunol, 2023, 53(11):e2350465.

17 Huang P, Zhu S, Liang X, et al. Revisiting lung cancer metastasis: Insight from the functions of long non-coding RNAs [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211038488.

18 Lu J, Luo Y, Rao D, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: Therapeutic targets to overcome tumor immune evasion [J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1):39.

19 Saura-Esteller J, de Jong M, King LA, et al. Gamma delta T-cell based cancer immunotherapy: Past-present-future [J]. Front Immunol, 2022, 13: 915837.

20 Li Z, Lin A, Gao Z, et al. B-cell performance in chemotherapy: Unravelling the mystery of B-cell therapeutic potential[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(7):e1761.

21 Rastogi I, Jeon D, Moseman JE, et al. Role of B cells as antigen presenting cells[J]. Front Immunol, 2022, 13:954936.

22 Chan WJ, Adiwidjaja J, McLachlan AJ, et al. Interactions between natural products and cancer treatments: Underlying mechanisms and clinical importance[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 91(2):103-119.

23 Song L, Zhang W, Tang SY, et al. Natural products in traditional Chinese medicine: Molecular mechanisms and therapeutic targets of renal fibrosis and state-of-the-art drug delivery systems[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170:116039.

24 Sflakidou E, Leonidis G, Foroglou E, et al. Recent advances in natural product-based hybrids as anti-cancer agents[J]. Molecules, 2022, 27(19):6632.

25 Xu F, Cui WQ, 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.

26 Tian H, Liu Z, Pu Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides *via* TLR4/TRAF6/NF-κB signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112:108709.

27 Im DS. Pro-resolving effect of ginsenosides as an anti-inflammatory mechanism of *Panax ginseng*[J]. Biomolecules, 2020, 10(3):444.

28 Talib WH, Alsayed AR, Farhan F, et al. Resveratrol and tumor microenvironment: Mechanistic basis and therapeutic targets[J]. Molecules, 2020, 25(18):4282.

29 Chang WT, Lai TH, Chyan YJ, et al. Specific medicinal plant polysaccharides effectively enhance the potency of a DC-based vaccine against mouse mammary tumor metastasis[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0122374.

30 王绪麟,李慧璇,王丽华,等.苦参碱联合DC-CIK细胞对乳腺癌细胞的杀伤作用[J].中国临床药理学杂志, 2023, 39(16):2311-2315.
Wang XL, Li HX, Wang LH, et al. Killing effect of matrine combined with DC-CIK cells on breast cancer cells [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(16): 2311-2315.

31 Gao J, Zhang YN, Cui J, et al. A polysaccharide from the whole plant of *Plantago asiatica* L. enhances the antitumor activity of dendritic cell-based immunotherapy against breast cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 678865.

32 俞永婷,娜迪热木·肖克拉提,卢泳强,等.胀果甘草多糖佐助的树突状细胞疫苗对H22肝癌荷瘤小鼠的免疫治疗作用[J].中国医院药学杂志, 2024, 44(1):35-41.
Yu YT, Nadiremu XKLT, Lu YQ, et al. Immunotherapeutic effect of dendritic cell vaccine assisted by *Glycyrrhiza inflata* polysaccharides in H22 hepatoma-bearing mice[J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(1):35-41.

33 Ooi SL, Micalos PS, Kim J, et al. Rice bran arabinox-

ylan compound as a natural product for cancer treatment - an evidence-based assessment of the effects and mechanisms[J]. Pharm Biol,2024,62(1):367-393.

34 Wang N, Yang J, Lu J, et al. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats[J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 47-55.

35 Wu XT, Liu JQ, Lu XT, et al. The enhanced effect of lupeol on the destruction of gastric cancer cells by NK cells[J]. Int Immunopharmacol,2013,16(2):332-340.

36 Zhang HG, Kim H, Liu C, et al. Curcumin reverses breast tumor exosomes mediated immune suppression of NK cell tumor cytotoxicity[J]. Biochim Biophys Acta, 2007,1773(7):1116-1123.

37 Zhang W, He W, Shi X, et al. An Asparagus polysaccharide fraction inhibits MDSCs by inducing apoptosis through toll-like receptor 4[J]. Phytother Res, 2018, 32(7):1297-1303.

38 Zhao Y, Shao Q, Zhu H, et al. Resveratrol ameliorates Lewis lung carcinoma-bearing mice development, decreases granulocytic myeloid-derived suppressor cell accumulation and impairs its suppressive ability[J]. Cancer Sci,2018,109(9):2677-2686.

39 Wu T, Liu W, Guo W, et al. Silymarin suppressed lung cancer growth in mice *via* inhibiting myeloid-derived suppressor cells [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81: 460-467.

40 Wang Y, Fan X, Wu X. Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP) enhances antitumor immune response by regulating differentiation and inhibition of MDSCs *via* a CARD9-NF-κB-IDO pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6):BSR20201170.

41 Wang C, Shi S, Chen Q, et al. Antitumor and immunomodulatory activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in glioma-bearing rats[J]. Integr Cancer Ther, 2018,17(3):674-683.

42 Zhao X, Liu J, Ge S, et al. Saikosaponin A inhibits breast cancer by regulating Th1/Th2 balance[J]. Front Pharmacol,2019,10:624.

43 Zhuang H, Dai X, Zhang X, et al. Sophoridine suppresses macrophage-mediated immunosuppression through TLR4/IRF3 pathway and subsequently upregulates $CD8^+$T cytotoxic function against gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother,2020,121:109636.

44 Wang M, Yan SJ, Zhang HT, et al. Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 681-685.

45 Nelson N, Szekeres K, Iclozan C, et al. Apigenin: Selective CK2 inhibitor increases Ikaros expression and improves T cell homeostasis and function in murine pancreatic cancer[J]. PLoS One,2017,12(2):e0170197.

46 Liao F, Liu L, Luo E, et al. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma[J]. Arch Oral Biol,2018,92:32-37.

47 Liu P, Zhao M, Lin Y, et al. Platycodin D induces proliferation inhibition and mitochondrial apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Exp Hematol, 2023, 123: 46-55.e1.

48 Aghvami M, Ebrahimi F, Zarei MH, et al. Matrine induction of ROS mediated apoptosis in human ALL B-lymphocytes *via* mitochondrial targeting[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2018,19(2):555-560.

49 Shi X, Lan X, Chen X, et al. Gambogic acid induces apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma cells *via* inducing proteasome inhibition[J]. Sci Rep,2015,5:9694.

[**本文编辑**] 宋睿璞 邹 洲 朱金月