

中药干预卵巢癌肿瘤微环境的研究进展

王 菲¹ 刘少璇¹ 李 敏¹ 韩凤娟²

(1.黑龙江中医药大学研究生院,黑龙江哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江哈尔滨 150040)

摘 要 肿瘤微环境(TME)在肿瘤的发生、侵袭、转移和耐药等方面起着重要作用,中药主要通过干预卵巢癌TME中的肿瘤干细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫抑制细胞(包括肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞、髓源性抑制细胞)、免疫活性细胞(包括T淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞)、肿瘤血管生成、细胞外基质、外泌体等,实现对卵巢癌TME的重塑,达到抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭、转移和耐药等目的。今后应加强中药对卵巢癌TME中肿瘤相关成纤维细胞、髓源性抑制细胞、树突状细胞及外泌体等组分的研究,并从辨证论治的角度深入研究中药在卵巢癌TME中的作用机制。

关键词 卵巢癌;肿瘤微环境;中药;综述

基金项目 国家自然科学基金面上项目(82074484)

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤的主要死亡原因,在全球范围内存在较高的死亡率、复发率和低生存率,5年生存率低于45%^[1-2]。由于缺少有效的早期诊断手段,大多数患者在确诊时已为中晚期。卵巢癌的治疗方法仍以手术及术后辅助化疗为主,且分子靶向技术和免疫治疗等新疗法在不断改进中,但临床疗效欠佳。如今,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤发生发展中的作用日益引起人们的重视。TME是指肿瘤发生发展所处的复杂微生态内环境,其主要由肿瘤干细胞、血管相关内皮细胞、免疫细胞、趋化因子等组成^[3]。卵巢癌TME中各组分与癌细胞的相互作用,推进了卵巢癌的发生与发展。中药治疗恶性肿瘤的优势在于能够主动实现对TME的重塑,通过中药对卵巢癌TME多途径、多环节、多靶点的调控,从而抑制肿瘤的增殖、侵袭及转移等。本文概述了中药对卵巢癌TME中的肿瘤干细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫抑制细胞、免疫活性细胞、肿瘤血管生成、细胞外基质以及外泌体的调控作用机制,以期对中药治疗卵巢癌的机制和靶点提供理论依据及临床启发。

1 中药干预卵巢癌TME中的肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(CSCs)是肿瘤异质性微环境中具有复制肿瘤原始表型和自我更新能力的细胞群,在免疫抑制的TME中,CSCs和免疫细胞群之间的相互作用使其能够逃脱免疫监视和促进肿瘤发展,因此CSCs在肿瘤增殖、分化、复发、转移和化疗耐药中发挥着重要作用^[4]。卵巢癌干细胞(OCSCs)具有很强

的可塑性、自我更新潜力和抗肿瘤治疗的能力,与肿瘤的进展和复发密切相关^[5]。STEG A D等^[6]研究发现,具有干细胞特性的肿瘤细胞富足于复发性卵巢肿瘤组织中,尤其是更具有化疗耐药性的卵巢癌患者中。

中药及其成分可通过多途径、多靶点抑制CSCs增殖及降低其干性。陈莲芙等^[7]研究发现,茶树花皂苷可通过抑制Wnt/ β -联蛋白信号通路,以抑制卵巢癌干细胞样细胞的增殖及减弱其干性。付杨等^[8]研究发现,理冲生髓饮可通过下调转录因子Nanog、Oct4的表达,来降低OCSCs特性,从而增强顺铂敏感性。张婕等^[9]研究证明,增免抑瘤方可通过抑制Notch/Jagged1信号通路,抑制OCSCs裸鼠移植瘤的生长。

2 中药干预卵巢癌TME中的肿瘤相关成纤维细胞

成纤维细胞是实体瘤中最主要的细胞,肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是正常成纤维细胞被肿瘤细胞或免疫细胞等分泌的多种因子激活而成,活化的成纤维细胞获得了为肿瘤进展提供肥沃土壤的能力^[10]。CAF通过分泌生长因子、细胞因子以及基质降解酶等,促进肿瘤生长、血管新生、侵袭及转移,并介导肿瘤药物抗性^[11]。WEI D Y等^[12]从卵巢癌患者肿瘤组织中分离出CAF,检测发现肝细胞生长因子(HGF)在CAF中高度表达,且发现HGF通过激活人卵巢癌SKOV3和HO-8910细胞中的c-Met/PI3K/Akt和GRP78信号通路,促进卵巢癌细胞增殖和介导化疗耐药。

YAN H等^[13]研究发现,CAF通过促进STAT3信

号,降低了顺铂诱导卵巢癌细胞凋亡的功能,提高了卵巢癌的化学耐受性,隐丹参酮是丹参酮中的活性成分,其可以增加顺铂在治疗中的效果,机制是通过抑制STAT3信号来逆转CAFs介导的卵巢癌细胞药物耐药。中药单体及复方干预卵巢癌CAFs的报道较少,但与其他肿瘤方面的相关研究。如雷公藤红素通过影响NOX4信号来抑制肝癌相关成纤维细胞的转化,从而抑制肝癌细胞的活力和增殖^[14]。漏芦通过抑制CAFs分泌促进胃癌生长的相关因子,极大影响了TME对癌细胞的营养和支持作用,从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移^[15]。

研究表明,CAFs在卵巢癌的恶性进展、转移、耐药及复发等行为中发挥着重要作用^[16]。虽然有关中药干预卵巢癌CAFs的相关报道很少,但通过了解中药干预其他肿瘤CAFs后起到的抑制癌细胞增殖、转移等作用后,给予了我们通过对中药干预卵巢癌CAFs的期望,未来随着对卵巢癌CAFs的深入研究,期待发现中药对其发挥的作用。

3 中药干预卵巢癌TME中的免疫抑制细胞

3.1 中药干预卵巢癌TME中的肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是受到TME中细胞因子、生长因子及趋化因子影响的巨噬细胞转化而来的,分为M1型和M2型,M1型具有抗肿瘤作用,而M2型则具有促进肿瘤进展的作用。TAMs富集于卵巢癌组织和腹水中,通过多种机制(如调节免疫检查点和激活JAK2/STAT3信号通路等)在卵巢癌的发生、转移和侵袭中起着关键作用^[17]。瞿秋红等^[18]研究发现,通过抑制TAMs B7-H1基因可以减弱人卵巢癌CAOV3细胞的侵袭能力,相反过度表达TAMs B7-H1基因则可以提高人卵巢癌CAOV3细胞的侵袭能力。陈雨^[19]研究证明,与TAMs共同培养的卵巢癌细胞组的卵巢癌细胞干性标志物表达水平明显高于单独培养的卵巢癌细胞组($P<0.05$),表明TAMs对卵巢癌细胞的干性具有促进作用。

中药及其成分可以通过减少TAMs的浸润、阻断TAMs向M2型的极化、减少M2型巨噬细胞数量及促进TAMs向M1型的极化等,来有效控制卵巢癌细胞的进展。青蒿鳖甲汤可降低大鼠卵巢癌组织中的肿瘤相关巨噬细胞的浸润^[20]。低剂量姜黄素可通过调控TAMs的极化来阻断M2型TAMs分泌大量的转化生长因子- β 1,进而抑制卵巢癌上皮细胞-间充质转化,最终达到抑制卵巢癌细胞迁移与侵袭的目的^[21]。雷公藤内酯醇可促进卵巢癌细胞的凋亡,其机制与雷公藤内酯醇抑制TAMs向M2型极化及促进TAMs向M1型极化相关^[22]。益气活血解毒方通过降低铂耐药复

发卵巢癌患者体内过高水平的白细胞介素(IL)-6,使M2型TAMs占比减少,从而延长患者的无进展生存期,提高患者的生活质量^[23]。虽然中药对卵巢癌TAMs的干预多停留在体外实验,但可以为将来中药治疗卵巢癌患者提供潜在靶点。

3.2 中药干预卵巢癌TME中的调节性T细胞 调节性T细胞(Treg细胞)通过抑制抗肿瘤免疫参与肿瘤的发生和发展,其通过多种机制抑制免疫功能,如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4介导的抗原呈递细胞功能抑制、消耗IL-2和产生免疫抑制细胞因子等。研究表明,TME中的高Treg细胞浸润与各种类型癌症患者的不良预后有关^[24]。崔彭华等^[25]研究表明,卵巢癌恶性患者静脉血中Treg细胞比例>卵巢癌良性疾病患者>健康体检妇女,且Treg细胞表达水平与淋巴结转移及肿瘤分期呈正相关。

中药及其成分可降低Treg细胞水平、改善免疫抑制状态、提高免疫功能。莱菔子素可降低人卵巢癌OVCAR-3细胞株(MyD88⁺表达)中的Treg细胞表达,从而改善卵巢癌组织的免疫抑制状态^[26]。崔伟等^[27]研究发现,Treg细胞水平在参芪扶正注射液联合紫杉醇+顺铂方案治疗的治疗组与单纯紫杉醇+顺铂方案治疗的对照组中均有所下降,但治疗组下降的幅度显著高于对照组,并证明治疗组对卵巢癌患者近期疗效、免疫功能及生活质量方面的改善均优于对照组($P<0.05$)。

3.3 中药干预卵巢癌TME中的髓源性抑制细胞 髓源性抑制细胞(MDSCs)是一种具有免疫抑制活性的异质性未成熟髓系细胞,在肿瘤进展中起到重要作用。MDSCs促进肿瘤进展主要有2个方面^[28]:(1)通过多种机制抑制T细胞和自然杀伤细胞的增殖与活性以及诱导Treg细胞扩增,抑制宿主免疫反应;(2)通过表达多种血管生成因子和蛋白酶,促进肿瘤血管生成和增强肿瘤细胞侵袭、转移能力。KOMURA N等^[29]研究表明,MDSCs通过抑制CD8⁺T细胞,促进卵巢癌干细胞表型与细胞增殖。

虽未见关于中药干预卵巢癌MDSCs的相关报道,但有中药干预其他肿瘤MDSCs的研究。姚德胜^[30]研究发现,手术联合清胆逐瘀方治疗胆囊癌患者,其MDSCs、Treg细胞水平明显低于单纯手术治疗组($P<0.05$),且联合组患者的生活质量较高($P<0.05$)。白花丹素通过抑制胰腺癌组织中MDSCs的浸润、抑制MDSCs分泌细胞因子及降低MDSCs抑制效应T细胞的能力等,来阻止胰腺癌的发展^[31]。通过以上举例以及对MDSCs生物学的深入研究,为未来在卵巢癌领域研究中药或靶向等疗法抑制MDSCs提供了科学依据。

4 中药干预卵巢癌TME中的免疫活性细胞

4.1 中药干预卵巢癌TME中的T淋巴细胞 T淋巴细胞主要分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞两个亚群,其所介导的特异性免疫反应为抗肿瘤细胞免疫的重要组成部分,与肿瘤的发生发展及预后等密切相关^[32]。研究发现,CD8⁺T细胞的浸润与肿瘤患者生存期延长相关,但肿瘤细胞固有的弱免疫原性与TME抑制了肿瘤T淋巴细胞的免疫活性,导致T淋巴细胞的抗肿瘤能力下降^[33]。

中药及其成分可通过促进T淋巴细胞增殖、上调CD4⁺/CD8⁺比值,提高抗肿瘤能力。李研^[34]研究证明,白藜芦醇可通过提高CD4⁺、CD8⁺百分率和上调CD4⁺/CD8⁺比值,改善卵巢癌大鼠的免疫功能。霍亮等^[35]研究证明,参葵汤可通过上调CD4⁺/CD8⁺比值及减少相关炎症因子,改善卵巢癌大鼠的免疫功能。

4.2 中药干预卵巢癌TME中的自然杀伤细胞 自然杀伤(NK)细胞是天然免疫系统中的细胞毒性淋巴细胞,具有强大的抗肿瘤活性,主要包括对癌细胞的直接细胞毒性和产生促炎细胞因子(包括干扰素和肿瘤坏死因子等),尽管NK细胞具有控制肿瘤生长的活性,但易受到多种免疫抑制机制的影响^[36]。研究发现,卵巢癌TME诱导的异常分子具有控制NK细胞抗肿瘤反应的能力^[37]。

张广美等^[38]研究发现,扶正消瘤颗粒可抑制人卵巢癌SKOV3荷瘤鼠模型的瘤体增长,并可提高NK细胞活性。李红英等^[39]研究发现,人参皂苷Rb1虽然不能直接提高NK细胞活性,但可拮抗达沙替尼对NK细胞的抑制效应,从而维持NK细胞对卵巢癌的杀瘤效果。

4.3 中药干预卵巢癌TME中的树突状细胞 树突状细胞(DCs)是一组特殊的抗原提呈细胞,是启动和调节先天性和适应性免疫反应的中心,DCs通过调节TME、募集并激活抗肿瘤T细胞,在抗肿瘤免疫中发挥着中心作用。研究发现,TME内DCs密度的增加与癌症患者预后的改善相关^[40]。然而卵巢癌细胞及其TME可以通过损害DCs的激活、成熟、抗原递呈、分化和募集等来削弱DCs功能,从而逃避免疫控制^[37]。

中药及其成分可促进DCs的成熟和提高其抗原递呈功能等。吕静^[41]研究证明,罗勒多糖可抑制卵巢癌SKOV3细胞迁移,并对DCs的发育与成熟具有促进作用。李红英等^[42]研究证明,紫草素可以促进DCs成熟,其机制与诱导凋亡卵巢癌HO-8910细胞膜表面暴露钙网织蛋白相关。

5 中药干预卵巢癌TME中的肿瘤血管生成

肿瘤血管生成成为肿瘤提供氧气和营养物质,是

癌细胞生长和转移的重要过程,其生成过程受到多种可溶性因子的刺激,其中血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)是主要驱动因素^[43]。血管生成在卵巢癌的进展和腹膜播散中起着关键作用,研究发现,VEGF的表达增加可促进恶性腹水的发生^[44]。

中药及其成分可通过多靶点、多途径干预卵巢癌肿瘤血管的生成。姜黄素可通过影响细胞DNA的复制与有丝分裂来抑制血管内皮细胞的增殖,从而抑制卵巢癌肿瘤血管的生成^[45]。李怡帆等^[46]研究证明,益气活血解毒方可通过影响Treg细胞来抑制小鼠卵巢上皮癌肿瘤血管的生成。王冬梅等^[47]研究发现,理冲汤可抑制卵巢癌肿瘤血管生成,机制与其可抑制VEGF的表达及降低基质金属蛋白酶(MMPs)的活性相关。

6 中药干预卵巢癌TME中的细胞外基质

细胞外基质(ECM)由胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和透明质酸等大分子构成,这些分子构成复杂的网状结构,在生理和病理条件下参与调节细胞的活动。ECM的降解为肿瘤侵袭转移和血管生成的重要步骤,其降解是通过一系列蛋白酶催化完成的,其中MMPs在肿瘤侵袭、转移中起关键作用^[48]。马慧颖等^[49]研究表明,卵巢癌患者淋巴结转移与血清中MMP-9、IL-8的高表达相关。

中药及其成分可减少蛋白酶的表达。郑玲等^[50]研究证明,珍珠菜提取物可通过抑制PI3K/Akt/FoxO3a信号通路,降低MMP-2蛋白表达水平,抑制卵巢癌细胞侵袭、迁移能力。李华华等^[51]研究证明,虫草素可通过抑制ERK1/2信号通路,降低N-钙黏蛋白、MMP-9和MMP-12的表达,抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭能力。

7 中药干预卵巢癌TME中的外泌体

外泌体是细胞分泌的直径为30~200 nm的微小囊泡,其富含蛋白质、脂质和核酸等多种成分,在细胞通讯、免疫应答、血管生成及肿瘤发生等行为中发挥重要作用^[52]。外泌体通过调节TME,介导卵巢癌的发生发展、侵袭转移以及化疗耐药等,并发现其在卵巢癌早期诊断与判断预后方面具有重要价值^[53]。

虽未见关于中药干预卵巢癌外泌体的相关报道,但有中药干预其他肿瘤外泌体的研究。杨晓等^[54]研究证明,健脾消癌方可抑制结肠癌肝转移,其机制与降低外泌体中巨噬细胞迁移抑制因子表达相关。由于具有纳米尺寸、无毒、生物相容性及低免疫原性等特征,外泌体可成为理想的药物递送载体,用于治疗肿瘤^[55]。随着对外泌体的深入研究,期待外泌体作为中药的递送载体在治疗卵巢癌中发挥积极作用。

8 结语

卵巢癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤,目前主要治疗手段包括手术、化疗以及靶向治疗等,但存在治愈率低、复发率高等问题。中医药已有数千年历史,在治疗卵巢癌中发挥着积极作用。本文从卵巢癌的TME角度出发,论述了TME中主要组分在卵巢癌发生发展中的影响及中药干预这些组分的作用机制,说明了中药在卵巢癌增殖、侵袭及转移等生物学行为中发挥了抑制作用。但也存在不足之处,需要我们不断完善。如:(1)中药研究多停留在体外实验层面;(2)中药复方组成比较复杂,作用机制尚不明确;(3)中药干预卵巢癌TME中TAMs、MDSCs、NK细胞及外泌体的实验研究与临床观察不足。此外,辨证论治是中医诊疗的特色,有必要从辨证论治的角度深入研究中药在卵巢癌TME中的作用机制,从而为中药治疗卵巢癌提供更加有力的科学支撑。

参考文献

- [1] WANG J, DA C L, SU Y, et al. MKNK2 enhances chemoresistance of ovarian cancer by suppressing autophagy via miR-125b[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 556: 31.
- [2] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3.
- [3] ARNETH B. Tumor microenvironment[J]. Medicina, 2019, 56 (1): 15.
- [4] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (6): 8381.
- [5] WILCZYŃSKI J R, WILCZYŃSKI M, PARADOWSKA E. Cancer stem cells in ovarian cancer—A source of tumor success and a challenging target for novel therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (5): 2496.
- [6] STEG A D, BEVIS K S, KATRE A A, et al. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (3): 869.
- [7] 陈莲芳, 任学, 陈益, 等. 茶树花皂苷对卵巢癌干细胞样细胞增殖的影响及机制[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2020, 46 (6): 667.
- [8] 付杨, 夏霖, 韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌干细胞调控相关基因及顺铂耐药性的影响及其作用机制研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22 (9): 1078.
- [9] 张捷, 梁程程, 杨爱仲, 等. 增免抑癌方及有效组分对卵巢癌干细胞裸鼠移植瘤Notch/Jagged1信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (15): 46.
- [10] KUZET S E, GAGGIOLI C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365 (3): 607.
- [11] CUI Y L, WANG D Y, XIE M. Tumor-derived extracellular vesicles promote activation of carcinoma-associated fibroblasts and facilitate invasion and metastasis of ovarian cancer by carrying miR-630[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 652322.
- [12] WEI D Y, GENG F, LIANG S M, et al. CAF-derived HGF promotes cell proliferation and drug resistance by up-regulating the c-Met/PI3K/Akt and GRP78 signalling in ovarian cancer cells[J]. Biosci Rep, 2017, 37 (2): BSR20160470.
- [13] YAN H, GUO B Y, ZHANG S. Cancer-associated fibroblasts attenuate Cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by promoting STAT3 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470 (4): 947.
- [14] 周晓红, 盛泳佳, 顾艳玲, 等. 雷公藤红素调节NOX4信号抑制肝癌相关成纤维细胞转化的机制[J]. 中药材, 2020, 43 (9): 2244.
- [15] 郝钦, 杨永雁, 韩雅玲, 等. 漏芦逆转胃癌相关成纤维细胞促癌作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33 (1): 119.
- [16] 卜时夏, 赖东梅. 卵巢癌相关成纤维细胞的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36 (8): 1242.
- [17] YIN M C, SHEN J Y, YU S Q, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs): a critical activator in ovarian cancer metastasis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 8687.
- [18] 瞿秋红, 韦立蓓, 尹伶. 过表达或抑制肿瘤相关巨噬细胞B7-H1基因对卵巢癌增殖侵袭的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (8): 1195.
- [19] 陈雨. 肿瘤相关巨噬细胞通过外分泌microRNA-10a促进上皮性卵巢癌的干性[D]. 深圳: 深圳大学, 2020.
- [20] 钱晓丹. 青蒿鳖甲方对化学诱导性大鼠卵巢癌COX-2/5-LOX生物学效应的干预[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [21] 李溪. 姜黄素调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制卵巢癌恶性行为及其机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [22] 胡辉. 基于肿瘤相关巨噬细胞的极化探讨雷公藤内酯醇对耐顺铂上皮性卵巢癌抑制机制的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [23] 吴晓晴, 常磊, 卢雯平. 益气活血解毒方调控IL-6对铂耐药卵巢癌患者巨噬细胞表型的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45 (2): 208.
- [24] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target? [J]. Cancer Sci, 2019, 110 (7): 2080.
- [25] 崔彭华, 李志艳, 张玉娟, 等. 卵巢癌患者调节性T细胞比率和肿瘤标志物CA125、CA19-9测定及临床意义[J]. 解剖学报, 2019, 50 (6): 766.

- [26] 胡艳霞. 莱菔子素下调紫杉醇介导的MyD88⁺人卵巢癌细胞的免疫抑制因子及Treg表达[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [27] 崔伟, 刘爱珍, 艾亮, 等. 参芪扶正注射液联合TP方案治疗晚期卵巢癌患者的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27 (23): 1927.
- [28] QU P, WANG L Z, LIN P C. Expansion and functions of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Cancer Lett, 2016, 380 (1): 253.
- [29] KOMURA N, MABUCHI S, SHIMURA K, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in increasing cancer stem-like cells and promoting PD-L1 expression in epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69 (12): 2477.
- [30] 姚德胜. 清胆逐瘀方在胆囊癌手术患者中的应用及对肿瘤标记物、Treg、MDSCs水平和生活质量的影响[J]. 四川中医, 2018, 36 (9): 93.
- [31] 程英楠. 白花丹素调节胰腺癌及MDSCs分化的作用机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [32] 罗慧, 汪琪, 张大昕. T淋巴细胞在肿瘤免疫中的双重作用及其免疫治疗现状[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25 (11): 936.
- [33] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy[J]. Genome Biol, 2016, 17 (1): 174.
- [34] 李研. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠免疫功能的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45 (5): 122.
- [35] 霍亮, 葛倩倩. 参芪汤对卵巢癌模型大鼠淋巴细胞、免疫球蛋白及相关炎症因子的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39 (8): 995.
- [36] MYERS J A, MILLER J S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18 (2): 85.
- [37] JIANG Y T, WANG C D, ZHOU S T. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer: premise and promise[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873 (2): 188361.
- [38] 张广美, 周春娜, 张献, 等. 扶正消瘤颗粒对SKOV3荷瘤模型鼠的抑瘤作用及其对免疫功能的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9 (5): 49.
- [39] 李红英, 陈红霞, 汪蕾. 人参皂苷Rb1拮抗达沙替尼抑制NK细胞杀伤卵巢癌的研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31 (3): 293.
- [40] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20 (1): 7.
- [41] 吕静. 罗勒多糖及姜黄素差异性影响人卵巢癌SKOV3细胞及DCs迁移的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [42] 李红英, 陈红霞, 汪蕾. 紫草素诱导卵巢癌细胞表达钙网织蛋白促进DC成熟的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 (5): 472.
- [43] LIM D, DO Y, KWON B S, et al. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer[J]. BMB Rep, 2020, 53 (6): 291.
- [44] BAMIAS A, PIGNATA S, PUJADE-LAURAIN E. Angiogenesis: a promising therapeutic target for ovarian cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 84 (3): 314.
- [45] 杨鹰, 谢荣凯, 阎萍, 等. 姜黄素对卵巢癌微血管内皮细胞生长及乙酰肝素酶表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31 (18): 1782.
- [46] 李怡帆, 李娟, 卢雯平. 益气活血解毒方对小鼠卵巢癌ID-8细胞株增殖及血管生成过程的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (4): 154.
- [47] 王冬梅, 庞瑞. 理冲汤干预卵巢癌肿瘤微环境的机制研究[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45 (1): 104.
- [48] 李木兰, 张武岗, 杨武亮, 等. 中药及单体联合化疗调节肿瘤微环境的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29 (10): 1136.
- [49] 马慧颖, 刘翔宇, 李文静, 等. 卵巢癌患者血清MMP-9和IL-8水平及其临床价值[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30 (8): 571.
- [50] 郑玲, 刘杏, 刘雨, 等. 珍珠菜提取物ZE4通过PI3K/Akt/FoxO3a信号通路调控卵巢癌细胞生物学功能研究[J/OL]. 分子植物育种: 1 (2022-04-16) [2022-06-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20220415.0812.004.html>.
- [51] 李华华, 岳姣姣, 牛虹. 虫草素对人卵巢癌细胞增殖、侵袭及ERK1/2通路的抑制作用[J]. 华南国防医学杂志, 2022, 36 (3): 159.
- [52] GURUNG S, PEROCHEAU D, TOURAMANIDOU L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19 (1): 47.
- [53] 董健, 翟梁好, 吕小慧, 等. 外泌体在上皮性卵巢癌中的研究进展[J]. 中国妇幼保健研究, 2022, 33 (3): 111.
- [54] 杨晓, 罗吉, 李勇敏, 等. 健脾消癌方干预结肠癌细胞外泌体MIF调控肝Kupffer细胞TGF- β 1表达的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45 (2): 184.
- [55] ZHOU Y J, ZHANG Y, GONG H, et al. The role of exosomes and their applications in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (22): 12204.

第一作者: 王菲 (1995—), 女, 硕士研究生在读, 中医妇科学专业。

通讯作者: 韩凤娟, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。hanfengjuan2004@163.com

修回日期: 2022-06-26

编辑: 吴宁 张硕秋