

槐耳在抗肿瘤免疫应答中的研究进展

李华伟¹, 游佳¹, 易成²

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:槐耳是一种常用的中成药,具有显著的免疫调节作用,槐耳通过对固有免疫和适应性免疫的调节,提高免疫功能,发挥间接抗肿瘤作用,在肝癌、乳腺癌、胃肠肿瘤和胰腺癌等肿瘤中广泛使用。该文对槐耳在抗肿瘤免疫方面的基础研究和临床研究进行系统的综述,以期促进槐耳的研究和临床运用。

关键词:槐耳;免疫调节;抗肿瘤

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2021)03-0227-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.03.A007

Research Progress on Anti-tumor Immune Response of Huaier

LI Hua-wei¹, YOU Jia¹, YI Cheng²

(1. The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Huaier (*Trametes robiniophila* Murr) is a commonly used Chinese medicine with significant immunomodulatory effects. Huaier improves immune function by regulating innate immunity and adaptive immunity, and exerts indirect anti-tumor effects. It is widely used in treatment of liver cancer, breast cancer, gastrointestinal cancer, pancreatic cancer and other tumors. Based on the literature about Huaier at home and abroad, the basic and clinical research progress of Huaier in anti-tumor immunity are reviewed in the article to provide reference for further development and clinical application of Huaier.

Key words: Huaier; immunomodulation; anti-tumor

槐耳是指一种寄生在槐及洋槐、青檀等树干上的高等真菌子实体,主要活性成分为多糖蛋白(PS-T),是由6种单糖组成的杂多糖结合18种氨基酸构成的蛋白质^[1]。现代研究显示槐耳具有多种抗肿瘤作用,包括对肿瘤细胞的直接抑制,诱导肿瘤细胞死亡,抑制肿瘤转移,抗肿瘤血管生成以及抗肿瘤免疫调节等^[2]。以“槐耳菌质”为主要成分的槐耳颗粒在临床中单独或联合其它抗肿瘤治疗广泛应用于肝癌、乳腺癌、胃肠肿瘤等肿瘤中,具有一定的疗效和安全性^[3]。

肿瘤患者处于免疫抑制状态,肿瘤细胞持续表达免疫抑制分子,使患者免疫功能紊乱,同时长期的

抗肿瘤治疗,对免疫系统造成进一步的损伤。患者免疫功能低下,肿瘤处于免疫逃逸状态,促进了肿瘤的转移发展。现有研究显示,槐耳具有广泛的免疫调节功能,如增加免疫器官指数、调节淋巴细胞数量、调节细胞因子分泌等,是槐耳发挥抗肿瘤作用的一个重要因素^[4-5]。本文对槐耳抗肿瘤免疫调节的研究进展进行系统整理,以期为槐耳的进一步研究和临床应用提供参考。

1 槐耳调节固有免疫应答的基础研究

1.1 槐耳对树突状细胞的调节

树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内重要的抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs),其存

收稿日期:2020-11-11;修回日期:2020-12-23

通信作者:易成, E-mail: yicheng6834@163.com

在于所有组织中,识别病原体和其它危险信号,对抗原进行吞噬,加工并呈递给幼稚 T 淋巴细胞。研究表明,在肿瘤微环境中,DC 可以实质性地影响抗肿瘤 T 细胞的功能。因此,DC 是抗肿瘤免疫治疗的关键免疫细胞^[6]。为了发挥启动效应,DC 经历了一个成熟过程,其特征是表面标志物如 CD40、CD54、CD80、CD86 和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC) I 和 II 的上调以及吞噬功能的降低。Pan 等^[7]的研究显示槐耳可以促进乳腺癌微环境中 DC 的增加,虽然仅有 CD11c⁺DC 细胞在高剂量槐耳组有显著的增高($P<0.05$),但是在槐耳干预后的肿瘤微环境中,CD40、CD86 和 MHC II 的表达水平都获得增高。在体外实验中,槐耳上调了 DC2.4 和 BMDCs 表面 CD40、CD54、CD80、CD86、MHC I 和 MHC II 的表达,诱导了 DC2.4 和 BMDCs 的成熟表型。同时,经槐耳处理后的 DC 吞噬能力显著降低。以上结果表明,槐耳干预促进了 DC 的体外成熟。既往有研究表明,PI3K/Akt 通路在 DC 的存活和活化中起重要作用^[8]。槐耳干预后 DC 的 PI3K、Akt 和 p-Akt 表达显著上调,以及总 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)的轻微增加和 p-JNK 的显著增加。这些数据表明,槐耳不仅有利于 DC 的存活和活化,而且提高了 DC 启动和活化 T 细胞的能力。同时,经槐耳处理的 DC 能显著刺激 CD4⁺T 细胞增殖,有利于 CD4⁺T 细胞向 Th1 亚群分化^[7]。以上结果都显示,槐耳可以促进 DC 的成熟,并增强抗肿瘤作用。

1.2 槐耳对巨噬细胞的调节

在肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中,巨噬细胞浸润到 TME 中被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs),TAMs 受不同细胞因子的刺激可分化为经典活化型巨噬细胞(M1)和替代性活化型巨噬细胞(M2)。M1 型巨噬细胞通过分泌 TNF- α 、IL-2 等细胞因子,促进吞噬功能,发挥抗肿瘤作用。M2 型巨噬细胞分泌 IL-10、TGF- β 和其它免疫抑制性细胞因子发挥抗炎和促肿瘤作用^[9]。M1/M2 型巨噬细胞的分化主要受细胞因子调节,在肿瘤的不同阶段,M1 型和 M2 型巨噬细胞均存在,肿瘤早期以 M1 型巨噬细胞为主,中晚期则以 M2 型巨噬细胞为主。伴随着肿瘤的进展,M1 型逐渐向 M2 型极化,M2 型巨噬细胞数量的增多也

提示着预后不良^[10-11]。Li 等^[12]利用小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 研究槐耳提取物对 TAMs 的调节作用。结果表明,槐耳提取物能抑制巨噬细胞向 TME 的浸润,且具有剂量依赖性。槐耳提取物能够降低 M2 极化,增强 RAW264.7 细胞吞噬作用,并具有抑制 TAMs 诱导的血管生成作用。Yi 等^[13]从槐耳栓菌子实体中分离出一种分子量为 2.5×10^4 Da 的中性水溶性多糖(W-NTRP)。该多糖可以上调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性,显著刺激巨噬细胞产生一氧化氮,进一步发挥抗肿瘤免疫调节作用。Yang 等^[14]从槐耳水提取物中分离出一种蛋白多糖(TPG-1)。研究发现,经 TPG-1 处理可显著上调巨噬细胞系 RAW264.7 中 TNF- α 的 mRNA 水平,增加 TNF- α 、IL-6 的表达和分泌。同时,经 TPG-1 干预后,RAW264.7 细胞中 COX-2 mRNA 和蛋白水平增加。其中 COX-2 是活化巨噬细胞释放的免疫因子之一^[15]。巨噬细胞在肿瘤的各个阶段都起到重要作用,通过分泌不同的细胞因子、蛋白酶等影响肿瘤的生长。以上研究显示槐耳具有促进巨噬细胞活化,抑制巨噬细胞向 M2 极化的作用,提示槐耳在抗肿瘤免疫调节方面有重要意义。

1.3 槐耳对自然杀伤细胞的调节

自然杀伤细胞(natural killer cell,NK 细胞)是固有淋巴细胞中的重要组成部分,其不需要特异性的抗原致敏就可识别并杀伤肿瘤细胞。NK 细胞可以释放杀伤介质穿孔素和颗粒酶直接杀伤靶细胞,或通过表达膜 TNF 家族分子(FasI、mTNF 等)而诱导靶细胞的凋亡,或通过产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)发挥杀伤效应^[16]。Li 等^[4]将荷瘤小鼠分为 3 组,分别给予生理盐水、25 或 50mg/kg 的槐耳多糖,持续给药 14d,结果显示,槐耳多糖给药组 NK 细胞数量显著增加($P<0.01$),并具有剂量依赖性。NK 细胞具有重要的抗肿瘤作用,因此槐耳增加 NK 细胞数量的研究结果具有较好的临床价值。但该研究缺乏对 NK 细胞活力的判断,尚需进一步的研究以验证槐耳对 NK 细胞的干预作用。

2 槐耳调节适应性免疫应答的基础研究

2.1 槐耳对 T 淋巴细胞的调节

参与抗肿瘤免疫应答的 T 细胞亚群以 CD4⁺T

细胞和 CD8⁺T 细胞为主。CD8⁺T 细胞在肿瘤免疫应答中是最主要的效应细胞,活化后的细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)通过分泌含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒直接导致肿瘤细胞的破坏,或间接地通过分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞。CD4⁺T 细胞能促进 B 细胞、T 细胞等免疫细胞的增殖和分化,协调免疫间的相互作用^[17]。在 TME 中,肿瘤细胞通过多种途径使机体处于免疫紊乱,表现为 CD4⁺减少、CD8⁺升高,CD4⁺/CD8⁺下降^[18]。Li 等^[4]的研究发现,H22 荷瘤小鼠的 CD4⁺T 细胞显著降低 ($P<0.01$),CD8⁺T 细胞变化不明显。经槐耳多糖干预后,荷瘤小鼠 CD4⁺T 细胞显著增高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),且与槐耳剂量呈显著相关性。槐耳多糖干预后的 CD8⁺T 细胞的数量则减少,其中槐耳多糖高剂量组较未使用槐耳组相比有显著差异 ($P<0.05$),因此槐耳多糖处理后荷瘤小鼠的 CD4⁺/CD8⁺的比值显著上升,提示槐耳增强了抗肿瘤免疫调节。但由于 TME 中肿瘤细胞可表达大量的免疫抑制分子,使 T 细胞失活,因此 T 细胞的数量不能完全代表其抗肿瘤活性。槐耳对 T 细胞数量及功能的影响还需要进一步探索。

初始 CD4⁺T 细胞可以分化成为 T 辅助细胞(Th),在不同因素的作用下,Th 选择性分化为 Th1 或 Th2 细胞。Th1 细胞能合成 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α ,Th2 细胞能合成 IL-4、IL-5 和 IL-10。Th1 细胞被认为是参与肿瘤免疫激活的主要细胞群,Th2 细胞能抑制 Th1,具有免疫负调节作用^[19]。游佳等^[20]的研究显示,肺癌患者外周血淋巴细胞中 Th1/Th2 细胞免疫平衡偏向 Th2 细胞($P<0.01$),槐耳多糖干预后,IFN- γ 显著增加,IL-4 显著减少($P<0.01$),提示槐耳多糖具有逆转 Th1/Th2 的异常漂移的作用,且外周血中 IFN- γ 水平与槐耳浸膏的浓度呈正相关 ($R=0.294$, $P<0.01$),IL-4 水平与槐耳浸膏的浓度呈负相关 ($R=-0.308$, $P<0.01$)。研究结果显示,槐耳可提高 Th1 细胞水平,抑制 Th2 细胞水平,改善 T 淋巴细胞的免疫功能,并具有剂量依赖关系。

2.2 槐耳调节调节性 T 细胞

调节性淋巴细胞(regulatory T cells,Treg)是一类具有免疫抑制作用的淋巴细胞,一方面 Treg 可以维持自身免疫耐受,另一方面可抑制机体对肿瘤细胞抗原的识别,使得肿瘤组织逃脱免疫监视^[21]。Treg

细胞通过分泌 IL-4、IL-10 或 TGF- β 等细胞因子,或通过细胞间的直接接触抑制效应 T 细胞、NK 细胞的增殖,从而产生对免疫的抑制作用^[22]。有研究显示,Treg 细胞的表达与肿瘤预后呈显著负相关,Treg 细胞的表达比例越高,患者预后越差^[23]。因此,降低 Treg 细胞的表达,对于改善肿瘤免疫抑制,提高免疫监视能力,增强抗肿瘤的作用,改善预后具有重要作用。索龙龙^[24]的研究显示,槐耳联合胸腺法新可显著降低大鼠体内 Treg 细胞水平,延缓肿瘤复发。同时,研究发现该联合方案可明显延长肝移植术后肿瘤的复发时间。Zhou 等^[25]的研究也提示槐耳具有下调 Treg 细胞的作用。因此,根据以上结果,槐耳的辅助治疗具有改善负性免疫调节,改善肿瘤预后的作用。

同时,相关研究报道槐耳还具有增加免疫器官指数、调节趋化因子等免疫调节作用。胸腺、脾脏是人类最重要的免疫器官,胸腺指数、脾脏指数的大小与免疫功能关系密切,胸腺指数、脾脏指数的增大反映出免疫功能的增强。高慧婕等^[5]的研究显示,槐耳联合人参皂甙 Rg3 可以显著提高免疫抑制小鼠的胸腺和脾脏指数,较单用人参皂甙 Rg3 相比差异有统计学意义($P<0.05$)。CXCL1 是一种趋化因子家族成员,与多种肿瘤的增殖、转移相关,孙艺宁等^[26]研究发现 CXCL1 干预的乳腺癌细胞 Survivin 的表达量明显增高,乳腺癌细胞的凋亡受到抑制,促进了乳腺癌的发生;同时在 CXCL1 干预下乳腺癌细胞 VEGF 与 MMP13 的表达增加,提示其具有促进肿瘤转移可能。使用中药槐耳后可抑制 CXCL1 表达而有效抑制乳腺癌细胞的增殖、转移,并促进癌细胞凋亡。

3 槐耳抗肿瘤免疫调节的临床应用

3.1 槐耳对肝癌患者的免疫调节

肝癌是常见的消化系统肿瘤,其发生发展与患者免疫状态密切相关。调整肝癌患者免疫状态,对治疗及预后有重要作用^[27]。孙学征等^[28]的研究发现,经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization,TACE)后使用槐耳治疗,可以显著提高 CD3⁺和 CD4⁺/CD8⁺等指标,说明槐耳能改善患者 T 细胞亚群,提高机体免疫功能。肿瘤患者 Th1/Th2 细胞状态与肿瘤发生、发展及预后密切相关,大多数肿瘤以 Th2 细胞占优势。因此,逆转或改善肿瘤患者体内

Th1/Th2 的异常漂移,有利于抗肿瘤的治疗。王晓伟等^[29]观察槐耳对原发性肝癌术后 Th1/Th2 漂移的变化,检测了 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-10,研究结果显示槐耳治疗组术后第 40 d IFN- γ 、IL-2 表达明显增高。槐耳可以促使肝癌术后患者 Th1/Th2 转向 Th1 状态,有利于增强免疫监视功能,减轻免疫逃逸,增强抗肿瘤作用。袁林等^[30]观察发现,槐耳配合伽马刀治疗肝癌可以明显增加患者 T 细胞、NK 细胞的数量 ($P<0.01$),与单纯伽马刀治疗比较,联合治疗在 2 个月时患者免疫功能显著提高 ($P<0.01$)。一项 Meta 分析结果显示,槐耳辅助西医治疗可以显著提高 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞,差异有统计学意义。但在 CD8⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺方面未见明显差异^[31]。因此,该作者认为槐耳提高肝癌患者免疫功能的证据不充分。以上的多个研究都显示槐耳可以改善肝癌患者免疫状态,但部分研究结果不完全一致,后期还需要进一步的探索,明确槐耳对肝癌患者的免疫调节作用。

3.2 槐耳对乳腺癌患者的免疫调节

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,手术、内分泌、靶向、放化疗等是主要治疗措施,但这些治疗后往往导致患者免疫功能低下。目前有多个研究显示采用槐耳进行辅助治疗可以改善治疗后患者的免疫功能。鲁明骞等^[32]的研究中纳入 90 例乳腺癌术后患者,随机分为治疗组和对照组,治疗组采用槐耳颗粒联合 FEC 方案治疗,对照组使用单纯化疗。经两周期治疗后,治疗组患者外周血 NK 细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前明显升高 ($P<0.05$),而对照组则较治疗前降低 ($P>0.05$)。熊英等^[33]进行的一项槐耳联合 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌的研究显示,在乳腺癌术后常规化疗的基础上辅助槐耳颗粒治疗可以提高患者 5 年无病生存率、5 年总生存率 ($P<0.05$)。梁月琴等^[34]将 98 例晚期乳腺癌患者分成两组,一组给予化疗联合槐耳治疗,另一组给予单纯化疗。槐耳颗粒于化疗开始第 1d 口服,连续应用 6 个月。6 个月后槐耳治疗组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞及 IL-2 水平明显高于单纯化疗组,CD8⁺ T 淋巴细胞明显低于单纯化疗组。长期随访,槐耳治疗组较单纯化疗组中位生存期延长 (33.5 个月 vs 24.5 个月, $P<0.01$),且槐耳治疗组不良反应明显减少。一项回顾性研究发现,槐耳的治疗可以显著延长乳腺癌患者的中位无病生存期 (112.61 个月 vs 91.43 个月,

$P<0.01$),提高患者 KPS 评分^[35]。这可能与槐耳提高乳腺癌患者免疫功能,或与槐耳其它抗肿瘤作用相关,值得进一步探究。

3.3 槐耳对胰腺癌患者的免疫调节

胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤,预后很差。早期患者可以手术治疗,中晚期胰腺癌患者失去手术机会,采用化疗、靶向、免疫治疗等。槐耳具有多种抗肿瘤作用,研究显示,槐耳可以促进胰腺癌细胞凋亡,抑制肿瘤生长^[36]。其中抗肿瘤免疫调节是槐耳免疫调节在肿瘤患者中的具体应用。李凯等^[37]对胰腺癌切除术后的患者使用槐耳颗粒进行治疗,共纳入术后患者 66 例,其中单纯化疗组、槐耳联合化疗组各 33 例患者,并选用同期未行以上治疗的 17 例作为空白对照组。结果显示,在体液免疫功能方面,单纯化疗组治疗前后差异无统计学意义,槐耳联合治疗组治疗结束后 IgG、IgM 值显著高于治疗前 ($P<0.05$)。治疗结束后,槐耳联合治疗组 IgA、IgG、IgM 值高于单纯化疗组 ($P<0.05$)。在细胞免疫方面,治疗结束后,槐耳联合治疗组 CD3⁺T 细胞亚群百分比、CD4⁺/CD8⁺比值以及 NK 细胞与单纯化疗组组间差异有统计学意义 ($P<0.05$),而与空白对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。该研究体现了槐耳显著的抗肿瘤免疫调节作用,尤其是细胞免疫和体液免疫方面,槐耳对免疫功能低下的中晚期恶性肿瘤尤其适用。

3.4 槐耳对胃肠道肿瘤患者的免疫调节

手术、放疗、化疗是胃肠肿瘤常用的治疗手段,槐耳可同时应用在治疗多个阶段。如在胃肠肿瘤术后,患者免疫功能受到抑制,且术后影响进食,营养摄入不足,此时提高患者免疫功能,改善营养不良状态具有重要临床意义。范骞^[38]将 148 例胃肠道肿瘤术后患者随机分为对照组和观察组。2 组患者均给予肠外营养治疗,观察组在对照组基础上配合槐耳颗粒治疗。经治疗后,观察组免疫功能显著提高,观察组血清白蛋白高于对照组。在术后并发症方面,观察组显著低于对照组。提示槐耳颗粒能够有效改善患者营养状况,提高免疫功能,具有良好的疗效和安全性。冯海华等^[39]在胃肠肿瘤术后患者中使用腹腔热灌注化疗联合高频热疗的基础上加用槐耳颗粒治疗,结果显示,槐耳治疗组免疫功能明显改善,治疗 1 个月后,所有患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺阳性细胞

数,CD4⁺/CD8⁺比值以及NK细胞数量均较治疗前显著增加($P<0.05$),治疗2个月后,槐耳治疗组免疫指标显著高于未使用槐耳组,差异有统计学意义($P<0.01$)。远期疗效显示槐耳治疗组无进展生存时间显著延长,但对患者的1年和3年总生存率无明显影响。同时,有多个研究显示,在放化疗的基础上配合槐耳治疗,可显著改善免疫功能,提高疗效,具有较大的临床应用价值^[40-41]。

4 结 语

肿瘤内科治疗经历了化疗、靶向治疗的发展,目前进入免疫治疗的时代,免疫治疗显著提高了治疗效果,且不良反应较以往治疗方案减少。当前以免疫治疗单独或联合使用的方案成为临床上抗肿瘤治疗的有效方法。如在恶性黑色素瘤中,单独使用PD-1抑制剂帕博利珠单抗可显著提高5年生存率,极大地增加了抗肿瘤效果^[42]。IMbravel150研究结果显示PD-L1抑制剂阿特珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗晚期不可切除肝细胞癌的疗效明显优于索拉非尼,两组无进展生存时间分别是6.8个月 vs 4.3个月($HR=0.59, 95\%CI:0.47\sim0.76, P<0.001$)^[43]。因此,免疫治疗值得进一步研究,可充分发挥其抗肿瘤作用。中药是我国特有的医药资源,现代研究显示,中药对免疫系统具有广泛的调节作用,是中药通过多通路、多靶点发挥抗肿瘤作用的重要部分。因此,充分利用中药抗肿瘤免疫调节的疗效,有利于恶性肿瘤治疗的增效减毒。

槐耳,作为一种常用的抗癌中成药,广泛应用于恶性肿瘤的治疗。在免疫功能调节方面,槐耳具有显著的调节作用。恶性肿瘤患者处于免疫抑制状态,免疫功能紊乱,对患者免疫功能的调节有利于提高治疗效果及改善预后。但是目前关于槐耳调节免疫的基础研究主要集中在对淋巴细胞、巨噬细胞以及细胞因子等的研究上,对免疫微环境、免疫调节具体机制方面研究较少,不利于抗肿瘤治疗的进一步发展。因此需要对槐耳抗肿瘤免疫调节的作用做进一步的研究,通过充分的实验室研究来促进槐耳的临床应用。

基于严格的随机对照试验,槐耳目前被批准使用在肝切除术后辅助治疗^[3],同时,也被批准使用在肺癌、胃肠肿瘤、乳腺癌的辅助治疗中。当前多个临

床研究^[29,34,38]显示槐耳的使用具有增效减毒的作用,可以改善肿瘤患者免疫功能,对免疫功能低下、紊乱的患者具有重要意义。且槐耳还具有多种直接抗肿瘤作用,具有广泛的临床应用价值。但当前关于槐耳的大多数临床研究样本量较少,证据质量低。后期需要更多样本量充足、设计严谨的临床试验,为槐耳的应用提供更丰富的循证医学证据。

参考文献:

- [1] 庄毅.从槐耳的研发成功议菌物药(真菌药物)的发展创新[J]. 海峡科技与产业, 2014, 10: 92-101.
Zhuang Y. Discussion on the development and innovation of fungus medicine from the successful research and development of *Sophora japonica*[J]. Technology and Industry Across the Straits, 2014, 10: 92-101.
- [2] Pan J, Yang C, Jiang Z, et al. *Trametes robiniophila* Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 1541-1549.
- [3] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multi-centre, randomised clinical trial [J]. Gut, 2018, 67 (11): 2006-2016.
- [4] Li C, Wu X, Zhang H, Yang G, et al. A Huaier polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis[J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1739-1745.
- [5] 高慧婕, 李春霞, 刘树玲, 等. 人参皂甙 Rg3 联合槐耳颗粒对免疫抑制小鼠的免疫调节作用 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37(6): 399-402.
Gao HJ, Li CX, Liu SL. Effect of ginsenoside Rg3 combined with huaier on immunological function in immunosuppression mice[J]. Journal of Jining Medical University, 2014, 37(6): 399-402.
- [6] Merad M, Salmon H, Hélène. Cancer: a dendritic-cell brake on antitumor immunity[J]. Nature, 2015, 523(7560): 294-295.
- [7] Pan J, Jiang Z, Wu D, et al. Huaier extractum promotes dendritic cells maturation and favors them to induce Th1 immune response: one of the mechanisms underlying its anti-tumor activity [J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 1534735420946830.
- [8] Park D, Lapteva N, Seethamagari M, et al. An essential role for Akt1 in dendritic cell function and tumor immunotherapy[J]. Nat Biotechnol, 2006, 24(12): 1581-1590.
- [9] Zhang SY, Song XY, Li Y, et al. Tumor-associated macrophages: a promising target for a cancer immunotherapeutic strategy[J]. Pharmacol Res, 2020, 13: 105111.

- [10] 吴婷,周武雄.肿瘤相关巨噬细胞的极化与肿瘤的发展[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(12):1753-1756.
Wu T,Zhou WX. The polarization of tumor associated macrophages and tumor progression [J]. Journal of Modern Oncology,2015,23(12):1753-1756.
- [11] Li C,Wang X,Chen T,et al. Trametes robiniophila Murr in the treatment of breast cancer [J]. Biomed Pharmacother,2020,128:110254.
- [12] Li Y,Qi W,Song X,et al. Huaier extract suppresses breast cancer via regulating tumor-associated macrophages [J]. Sci Rep,2016,6:20049.
- [13] Sun Y,Sun T,Wang F,et al. A polysaccharide from the fungi of Huaier exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effect [J]. Carbohydr Polym,2013,92(1):577-582.
- [14] Yang A,Fan H,Zhao Y,et al. An immune-stimulating proteoglycan from the medicinal mushroom Huaier up-regulates NF- κ B and MAPK signaling via Toll-like receptor 4 [J]. J Biol Chem,2019,294(8):2628-2641.
- [15] Zhang CX,Dai ZR. Immunomodulatory activities on macrophage of a polysaccharide from Sipunculus nudus L. [J]. Food Chem Toxicol,2011,49(11):2961-2967.
- [16] 曹雪涛,何维.医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:154-158.
Cao XT,He W,Medical immunology[M]. Beijing:People's Medical Publishing House,2015:154-158.
- [17] Durgeau A,Virk Y,Corgnac S,et al. Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy[J]. Front Immunol,2018,9:14.
- [18] 麦晓君,周凤丽.肺癌微环境细胞分类研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(13):1661-1665.
Mai XJ,Zhou FL. Advances in cellular classification of lung cancer microenvironment [J]. Chinese Journal of Immunology,2020,36(13):1661-1665.
- [19] 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):936-940.
Luo H,Wang Q,Zhang DX. Dual roles of T lymphocytes in tumor immunity and application in anti-tumor immunotherapy[J]. Journal of Chinese Oncology,2019,25(11):936-940.
- [20] 游佳,胡成平,顾其华,等.EGCG和金克槐耳对非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 细胞的免疫调节作用[J]. 中国肺癌杂志,2009,12(06):543-548.
You J,Hu CP,Gu HQ,et al. Th1/Th2 Cells immunomodulatory effect of EGCG and PS-T on non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2009,12(06):543-548.
- [21] Berntsen A,Brimnes MK,Thor Straten P,et al. Increase of circulating CD4+CD25^{high}Foxp3+ regulatory T cells in patients with metastatic renal cell carcinoma during treatment with dendritic cell vaccination and low-dose interleukin-2[J]. J Immunother,2010,33(4):425-434.
- [22] Erhardt A,Biburger M,Papadopoulos T,et al. IL-10,regulatory T cells,and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice[J]. Hepatology,2007,45(2):475-485.
- [23] Curiel TJ,Coukos G,Zou L,et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. Nat Med,2004,10(9):942-949.
- [24] 索龙龙.胸腺法新联合槐耳颗粒预防肝移植术后肿瘤复发及相关基础研究[D].张家口:河北北方学院,2016.
Suo LL. Thymosin α -1 combined Huaier-granule prevent the tumor recurrence after liver transplantation and the basis of related research[D]. Zhangjiakou:Hebei North University,2016.
- [25] Zhou L,Pan LC,Zheng YG,et al. Reduction of FoxP3+ Tregs by an immunosuppressive protocol of rapamycin plus Thymalfasin and Huaier extract predicts positive survival benefits in a rat model of hepatocellular carcinoma [J]. Ann Transl Med,2020,8(7):472.
- [26] 孙艺宁,张蓓,张姍,等.槐耳颗粒免疫调控 CXCL1 在乳腺癌中的作用研究[J]. 免疫学杂志,2016,32(6):507-512.
Sun YN,Zhang B,Zhang S. Huaier particles influence breast cancer by regulating the expression of CXCL1 [J]. Immunological Journal,2016,32(6):507-512.
- [27] 莫世发,贾乾斌.细胞免疫功能变化与肝癌的关系研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,19(4):456-458.
Mo SF,Gu QB. Study on the progress of relationship between cellular immunological function and primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery,2012,19(4):456-458.
- [28] 孙学征,赵振华,黄志坤,等.槐耳颗粒联合 TACE 对中老年肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中医药科技,2013,20(1):66.
Sun XZ,Zhao ZH,Huang ZK,et al. Effect of Huaier Granule combined with TACE on T lymphocyte subsets in patients with advanced liver cancer[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology,2013,20(1):66.
- [29] 王晓伟,杨丽君,邱法波,等.槐耳颗粒对原发性肝癌术后 Th1/Th2 漂移的影响[J]. 中国现代药物应用,2008,9:7-9.

- Wang XW, Yang LJ, Qiu FB, et al. The impact of Huai'er Granule to Th1/Th2 shift on patients with primary hepatic cancer after surgical resection [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2008, 9; 7-9.
- [30] 袁林, 杨建青, 潘光栋. 槐耳配合伽马刀治疗对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 684-686.
- Yuan L, Yang JQ, Pan GD. Curative effect of Huaier combined with whole body γ -knife on the immunological function in the patients with primary hepatic cancer (PHC) [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(3): 684-686.
- [31] 张容容, 邵明义, 符宇, 等. 槐耳颗粒辅助治疗原发性肝癌的系统评价 [J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200716.502>.
- Zhang RR, Shao MY, Fu Y, et al. Systematic evaluation of adjuvant treatment of primary liver cancer with Huaier Granules [J/OL]. China Journal of Chinese Materia Medica. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200716.502>.
- [32] 鲁明骞, 孔庆志, 卢宏达, 等. 槐耳颗粒联合化疗对乳腺癌患者术后机体免疫功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 966-969.
- Lu MQ, Kong ZQ, Lu HD, et al. Efficacy of Huaier Granule combined with chemotherapy on immune function in patients with breast cancer after operation [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 44(5): 966-969.
- [33] 熊英, 朱玉琳, 徐旭东. 槐耳颗粒联合 TAC 方案化疗对三阴性乳腺癌患者术后免疫功能及预后的影响 [J]. 国际外科学杂志, 2015, 42(9): 608-611.
- Xiong Y, Zhu YL, Xu XD. Effects of Huaier Granule combined with TAC chemotherapy on immunologic function and prognosis in triple negative breast cancer patients after operation [J]. International Journal of Surgery, 2015, 42(9): 608-611.
- [34] 梁月琴, 尹文洁, 钱文, 等. 槐耳颗粒联合全身化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及预后的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(12): 1482-1486.
- Liang YQ, Yin WJ, Qian W, et al. Effects of Huaier Granule combined with systemic chemotherapy on immunologic function and prognosis for advanced breast cancer patients [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2015, 22(12): 1482-1486.
- [35] Zhang Y, Wang X, Chen T. Efficacy of Huaier Granule in patients with breast cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(5): 588-595.
- [36] 宋志远, 张晖, 孔棣. 槐耳颗粒对人胰腺癌细胞 Panc-2 原位移植模型的干预研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40(1): 3-6.
- Song ZY, Zhang H, Kong D. Interventional researches of Huai'er Granula on human pancreatic carcinomas mini-Panc-2 models [J]. Jilin Medical Journal, 2019, 40(1): 3-6.
- [37] 李凯, 陶京, 李弢, 等. 槐耳对胰腺癌切除术后化疗病人免疫功能的影响 [J]. 腹部外科, 2007, 2: 123-124.
- Li K, Tao J, Li T, et al. Effect of trametes robiniphila murr on the immune function of the patients with pancreatic cancer subject to resection [J]. Journal of Abdominal Surgery, 2007, 2: 123-124.
- [38] 范骞. 槐耳颗粒联合 ω -3 鱼油脂肪乳注射液对胃肠道肿瘤术后患者营养状况及免疫功能的影响 [J]. 新中医, 2019, 51(8): 124-127.
- Fan Q. Effect of Huaier Granules combined with ω -3 fish oil fat emulsion injection on nutritional status and immune function of patients with gastrointestinal tumors after operation [J]. Journal of New Chinese Medicine, 2019, 51(8): 124-127.
- [39] 冯海华, 尤振宇, 刘宝江. 槐耳颗粒辅助腹腔热灌注化疗联合高频热疗对胃肠肿瘤术后患者免疫功能与生存的影响 [J]. 肿瘤药学, 2013, 3(1): 51-55, 80.
- Feng HH, You ZY, Liu BJ. Clinical study on Huaier granule combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion plus frequency diathermic therapy on patients with gastrointestinal cancer after radical operation [J]. Antitumor Pharmacy, 2013, 3(1): 51-55, 80.
- [40] 季德林, 麦大海. 槐耳颗粒对胃癌术后同步放化疗患者生存质量和免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(1): 73-76.
- Ji DL, Mai DH. Effect of Huaier Granule on immunity and quality of life in patients with gastric cancer undergoing postoperative concurrent radiochemotherapy [J]. China Cancer, 2010, 19(1): 73-76.
- [41] 刘聪, 孙秀华. 槐耳颗粒对 30 例晚期胃癌患者 T 细胞亚群的影响 [J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1292-1293.
- Liu C, Sun XH. The impact of Huaier Particles on T lymphocyte subsets in peripheral blood of 30 patients with advanced gastric cancer [J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(7): 1292-1293.
- [42] Hamid M, Robert C, Daud A, et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001 [J]. Clin Oncol, 2018, 36(15 Suppl): 9516.
- [43] Kudo M. A new era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: atezolizumab plus bevacizumab combination therapy [J]. Liver Cancer, 2020, 9(2): 119-137.