

自噬与肿瘤免疫逃逸相关性及中药干预研究进展

伍振辉, 刘凡, 曾英坚*
(江西中医药大学附属医院, 南昌 330006)

[摘要] 自噬与肿瘤免疫逃逸作为肿瘤细胞增殖与转移过程中重要的生物学机制,涉及多个信号通路,二者交互作用严重影响肿瘤疾病的治疗与预后,但自噬与肿瘤免疫逃逸的相关性目前仍未完全阐明。近年来研究表明自噬可通过调节肿瘤细胞内抗原的呈递、细胞因子的释放及免疫检查点蛋白的降解影响免疫细胞活性,进而正向或负向调节肿瘤细胞免疫逃逸。肿瘤细胞中的自噬激活可通过抑制干扰素基因刺激蛋白(STING)-I型干扰素(IFN- I)先天免疫传感途径的激活来抑制其免疫原性并抑制细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的扩增,促进肿瘤免疫逃逸;而自噬抑制则可通过降低M2型巨噬细胞浸润,促进自然杀伤细胞家族2成员D(NKG2D)与其配体结合,抑制免疫检查点蛋白的识别,从而发挥免疫杀伤作用,抑制肿瘤免疫逃逸。中医药在抗肿瘤研究方面具有独特优势,尤其是在单方面调节自噬或者改善肿瘤免疫层面已有系统研究,而关于中医药调控“自噬与肿瘤免疫”的研究基础较为薄弱。少量研究表明,中药单体及中药复方可通过调节细胞自噬,进而干预肿瘤免疫逃逸来发挥抗肿瘤作用,但仍缺少系统阐述。该文通过对自噬与肿瘤免疫逃逸相关性、中药调控自噬干预肿瘤免疫逃逸等方面进行综述,旨在为中医药抗肿瘤疾病的机制研究及中医药治疗肿瘤的创新药物研发提供新思路。

[关键词] 自噬; 肿瘤免疫逃逸; 免疫检查点; 中药; 抗肿瘤; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0246-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220726

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220129.1443.007.html>

[网络出版日期] 2022-01-29 17:03

Correlation of Autophagy with Tumor Immune Escape and Intervention with Chinese Medicine: A Review

WU Zhen-hui, LIU Fan, ZENG Ying-jian*

(Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] Autophagy and tumor immune escape are important biological mechanisms in the process of tumor cell proliferation and metastasis, involving multiple signaling pathways. The interaction of autophagy and tumor immune escape seriously affects the treatment and prognosis of tumor diseases. However, the correlation between autophagy and tumor immune escape is still not fully elucidated. Recent studies have shown that autophagy can affect the activity of immune cells by regulating the presentation of antigens in tumor cells, the release of cytokines, and the degradation of immune checkpoint proteins, thereby positively or negatively regulating tumor cell immune escape. The activation of autophagy in tumor cells can inhibit the activation of the innate immune sensing pathway of stimulator of interferon genes (STING)-type I interferon (IFN- I) to inhibit its immunogenicity and cytotoxic T lymphocytes (CTLs), which promotes tumor immune escape. While autophagy suppression can reduce the infiltration of M2 macrophages, promote the binding of natural killer group 2, member D (NKG2D) to its ligand, and inhibit the recognition of immune checkpoint proteins, thereby

[收稿日期] 2021-12-06

[基金项目] 江西省中医药管理局临床研究基地建设项目(赣中医药科教函[2021]3号);江西省自然科学基金项目(20192BAB205100);江西省卫生健康委科技计划项目(202210758);江西省中医药管理局科技计划项目(2020A0184、2021B651)

[第一作者] 伍振辉, 硕士, 从事中药药性与配伍机制研究, E-mail: wzh77580@163.com

[通信作者] * 曾英坚, 博士, 主任中医师, 从事中医内科学血液病研究, E-mail: 13431762390@163.com

exerting an immune-killing effect and inhibiting tumor immune escape. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in anti-tumor research, especially in the unilateral regulation of autophagy or improvement of tumor immunity, but the research based on the regulation of autophagy and tumor immunity by TCM is insufficient. A few studies have shown that Chinese medicine monomers and compounds can exert an anti-tumor effect by regulating cell autophagy and interfering with tumor immune escape, but there is still a lack of systematic elaboration. The present study reviewed correlation between autophagy and tumor immune escape and regulation of autophagy by Chinese medicine to interfere with tumor immune escape to provide new ideas for research on mechanism of TCM against tumor diseases and development of innovative TCM drugs against tumors.

[Keywords] autophagy; tumor immune escape; immune checkpoint; Chinese medicine; anti-tumor; research progress

随着以程序性死亡受体-1(PD-1)/细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)等免疫检查点抑制剂为代表的抗肿瘤免疫治疗的快速发展,其临床疗效逐渐获得认可,但仍存在许多患者出现肿瘤复发与转移,导致免疫疗法不能彻底治愈癌症。肿瘤免疫逃逸是肿瘤免疫监视与治疗过程中肿瘤继续发展的主要特征之一,肿瘤细胞脱离机体的免疫监控后肿瘤本身生物学过程将进一步加快,从而促进肿瘤的增殖、侵袭和转移^[1-2]。近年来研究发现自噬作为肿瘤生物学、免疫学及中药药理学等多个领域的重要研究机制,其激活或抑制既可促进也可抑制肿瘤的进展,发挥着“双刃剑”作用^[3-4]。尤其是在肿瘤免疫治疗中,细胞自噬双向调节机体免疫系统以达到增强或减弱免疫治疗的目的。研究表明,自噬可通过影响抗原呈递^[5]、免疫检查点蛋白降解^[6]、促炎细胞因子与颗粒酶B的释放^[7]、以及低氧诱导因子表达^[8]等作用途径调控免疫细胞功能,改变肿瘤细胞免疫原性,从而正向或负向调节肿瘤免疫治疗效应。因此,笔者检索相关文献,从细胞自噬与肿瘤免疫逃逸的相关性,以及中医药调控细胞自噬干预肿瘤免疫逃逸三方面进行综述,为中医药防治肿瘤的作用机制研究提供理论参考。

1 细胞自噬

1.1 自噬的定义 细胞自噬是维持细胞质健康及细胞内环境稳定的一种重要控制机制,其本质是细胞内物质(受损蛋白质、脂质、细胞器等)在溶酶体内降解的过程^[9]。根据待降解物质转运至溶酶体的方式不同以及与溶酶体结合的差异,自噬可分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(CMA)^[10]。巨自噬过程包括4个阶段:启动阶段、延长阶段(成核、囊泡扩张)、成熟阶段和降解阶段(自噬体与溶酶体融合,最终自噬体被降解)。微自噬指溶酶体膜内陷,将蛋白质和细胞器等待降解物直接吞噬而降

解。CMA则是由具有特定氨基酸序列(KFERQ基序)的蛋白质介导与分子伴侣蛋白识别结合,再经溶酶体相关膜蛋白2A(LAMP2A)转运至溶酶体中降解^[11]。以下提到的自噬均指巨自噬。

1.2 自噬调节机制 自噬受细胞及环境刺激影响,参与多种生物过程,其调控机制复杂。当细胞受到胞内和胞外因素的刺激时,如饥饿、营养过剩、缺氧、病原体入侵等^[12-13],细胞内相关信号通路可诱导细胞自噬。参与调控自噬起始的信号通路主要有依赖性哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路[磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等]和非依赖性mTOR通路[应激活化蛋白激酶(JNK)信号通路、p53信号通路、自噬关键启动因子-1(Beclin-1)信号通路及内质网应激等]^[14-17]。简而言之,当诱导信号抑制mTOR1活性,mTOR对自噬起始分子(ULK1)的磷酸化抑制活性降低,使得ULK1激活并与自噬相关基因(Atg)13及FAK家族相互作用蛋白200(FIP200)形成ULK1-Atg13-FIP200复合物,从而启动自噬^[18]。

调控自噬体形成的信号主要涉及以下4种基本过程^[16]:①刺激信号激活ULK1-Atg13-FIP200-Atg101复合体内各种自噬相关蛋白的磷酸化或去磷酸化;②Ⅲ型磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K class Ⅲ)复合体转运至自噬小泡膜上,招募各类膜分子,如WD重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白(WIPI)复合体、Atg9等;③自噬小泡膜上各类膜分子识别待降解物并促进小泡膜的延长;④自噬体膜上形成泛素样蛋白分子,待溶酶体识别后进行降解。自噬小泡形成过程中,由p62蛋白介导2个泛素化结合系统完成:①Atg12-Atg5-Atg16结合体;②磷脂酰乙醇

胺(PE)与微管相关蛋白1轻链3(LC3)泛素化结合系统。在Atg12-Atg5-Atg16结合体中,Atg12先经泛素活化酶Atg7活化,再转移至Atg10,最后与Atg5共价结合形成Atg12-Atg5复合物。当自噬发生时,Atg12-Atg5复合物与Atg16结合成复合体,并定位于自噬小泡膜上,参与LC3 II的形成,LC3 II具有膜结合力,可促进自噬小泡的延长,自噬小泡通过自我延伸,包裹待降解成分^[19]。最后,自噬小泡与溶酶体的融合形成自噬体并进行降解,所产生的大分子被释放回细胞质中以供重复利用。

2 自噬与肿瘤免疫

随着免疫检查点抑制剂的广泛使用,重塑构建机体免疫系统抑制肿瘤进展及治愈已成为可能。然而,免疫治疗阶段,自噬的激活与抑制将如何与癌症治疗相互作用仍是一个有待研究的问题。有研究表明自噬可维持造血干细胞功能,调控记忆T细胞的存活;而衰老的T淋巴细胞中自噬水平稳步下降^[20-21]。自噬也被证明在效应和记忆T细胞中的激活是必不可少的^[22]。这提示抑制自噬可能会损害机体造血功能或全身免疫。然而,研究发现自噬抑制不会损害黑色素瘤和乳腺癌临床前模型中的T细胞免疫功能^[23]。同时自噬会促进CD8⁺T细胞和自然杀伤(NK)细胞产生的颗粒酶B的降解^[24],且自噬结合肿瘤微环境及代谢稳态来维持调节性T(Treg)细胞的存活^[25]。这证明自噬抑制可正性调节肿瘤免疫效应,故自噬在肿瘤免疫调节中具有双向作用。尽管对自噬在肿瘤免疫中的作用有了深入的了解,然而还需要了解自噬与固有性免疫和适应性免疫之间的相关性。

2.1 自噬与固有性免疫 固有免疫是机体在发育和进化过程中形成的天然免疫防御体系,是机体对多种抗原物质的生理性排斥反应。固有免疫介导的自噬可通过先天免疫受体的激活上调,包括Toll样受体(TLR)和核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)^[26]。研究发现,TLR2通过激活JNK和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路刺激自噬增强宿主先天免疫反应^[27],TLR4可通过激活含TIR结构域接头蛋白(TRIF)/受体相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶1(RIP1)/p38/MAPK途径诱导自噬^[28],而TLR7能与Atg5和Beclin-1结合,以髓样分化因子88(MyD88)依赖性方式触发自噬,消除细胞内残留物^[29]。同样,NOD1和NOD2通过招募Atg16L,与其相互作用,诱导自噬小体形成^[26,30]。自噬作为肿瘤固有免疫的关键调节器,可与抗原呈递、固有免

疫信号应答等相互作用,调节固有免疫细胞的分化。在肿瘤进展中,自噬与损伤相关分子模式(DAMP)-病原体相关分子模式(PAMP)的释放、下游通路的激活等有内在联系,其可影响固有免疫应答和肿瘤微环境的形成。可能因细胞死亡与DAMP释放途径之间存在一定关联性,故靶向肿瘤细胞中的自噬途径可增加肿瘤免疫原性,而靶向骨髓细胞和先天淋巴细胞中的自噬途径也可增强抗肿瘤免疫功能^[31]。此外,除了TLR受体与NLR受体可调控自噬的活化外,也存在其他通路固有免疫通路干预自噬的发生。GUI等^[32]研究证实cGAS-干扰素基因刺激蛋白(STING)通路作为重要的固有免疫通路,当胞外抗原入体时,胞质DNA与环化鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)结合传递至第二信使环磷酸鸟苷酸腺苷酸(cGAMP),而cGAMP可通过WIPI2和Atg5自噬基因调控来诱导LC3酯化成LC3 II,促进自噬的发生。

2.2 自噬与适应性免疫 在适应性免疫中,自噬调节抗原的加工和呈递,以及淋巴细胞的发育^[33]。适应性免疫反应取决于CD4⁺T和CD8⁺T细胞对主要组织相容性复合物(MHC)-I和MHC-II类分子抗原呈递的胞外或胞内抗原肽识别^[34]。自噬可为抗肿瘤T细胞提供能量以激活抗原呈递细胞(APC),并在APC中促进MHC-I/MHC-II类分子的抗原呈递^[35]。自噬还可促进MHC-I类分子外源性抗原的交叉呈递,并提高MHC-I类分子对 γ 干扰素(IFN- γ)的应答反应以促进交叉呈递^[36]。当自噬被触发时,自噬体会吞噬细胞内病原体并将降解产物递送至MHC-II类分子上,形成MHC-多肽复合物后转运至细胞表面并呈递给特定的CD4⁺T细胞^[37]。此外,自噬可通过Atg8/LC3相关吞噬作用(LAP)促进细胞外抗原呈递给MHC-II类分子^[38]。这也证实了自噬能促进MHC-II将外源性及内源性多肽抗原呈递给CD4⁺T细胞,从而发挥免疫应答效应。

3 自噬与肿瘤免疫逃逸的相关性

现已证实自噬在调节肿瘤免疫及治疗中发挥双重作用。自噬可通过降解免疫检查点、调控细胞因子的释放以及修饰肿瘤细胞表面自身抗原来正向或负向调节肿瘤免疫治疗。一方面,在肿瘤发展早期,自噬作为一种细胞活性调控机制,可清除受损蛋白质、DNA和细胞器以维持正常细胞结构及功能,从而激发抗肿瘤免疫效应^[39]。而抑制自噬,可能会损害造血功能及影响全身免疫。研究也表明,自噬缺陷的三阴性乳腺癌细胞可逃逸T细胞免疫杀

伤,导致肿瘤发生率提高^[40]。这提示自噬对于肿瘤细胞的免疫监控具有正向促进作用。另一方面,自噬也可发挥对肿瘤细胞监控的负向诱导作用。肿瘤细胞自噬的遗传失活也可增强免疫检查点抑制剂在肿瘤小鼠模型中的功效^[41]。通过抑制 mTOR 信号激活肿瘤细胞自噬,促使肿瘤细胞逃逸 T 细胞的免疫杀伤。随着 PD-1 抗体和其他免疫检查点抑制剂的广泛使用,很明显,自噬对于免疫系统的调节已成为研究的重点,选择性靶向自噬途径提高免疫系统对肿瘤的免疫杀伤作用是未来的发展方向。

3.1 自噬与 MHC- I /MHC- II 自噬与 MHC 类分子的抗原呈递有关。近期研究发现,小鼠树突状(DC)细胞中 Atg5 的特异性缺失可表现出 CD4⁺ T 细胞激活减少,CD36 表达升高,但 CD8⁺ T 细胞的激活不受影响^[42]。自噬基因的缺失可能影响 MHC 类分子的抗原呈递,从而减弱 DC 对凋亡肿瘤细胞的吞噬。自噬参与 MHC- I 类分子抗原表达的调节,在 B16 黑色素瘤小鼠模型中,抑制肿瘤细胞自噬可导致其表面 MHC- I 类分子的表达降低,从而减少 CD8⁺ T 细胞对黑色素瘤细胞的杀伤^[36]。自噬在内源性 MHC-I 类分子的抗原呈递与肿瘤免疫逃逸过程中也至关重要^[43]。YAMAMOTO 等^[5,44]发现在胰腺癌中,MHC-I 通过与乳腺癌易感基因 1 蛋白(NBR1)结合,被转运至溶酶体中降解,使胰腺癌中用于抗原呈递的 MHC- I 类分子减少,从而造成免疫细胞识别受阻,导致胰腺癌的免疫逃逸。而对胰腺癌进行自噬抑制后,提高了胰腺癌细胞中的 MHC-I 类分子抗原的呈递,有效激活了 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤免疫。CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤作用,很大程度是依赖于肿瘤细胞中 Atg5 的表达^[45]。而 Atg5 缺失引起的自噬抑制则会提高细胞表面 MHC- II 类分子水平,增加 CD4⁺ T 细胞的活化^[46]。上述研究证实自噬有利于肿瘤的发生发展,抑制自噬可有效提高免疫应答;但也有研究发现激活自噬可改善免疫抑制状态。JIANG 等^[47]通过实验将激活的 M1 型 RAW264.7 巨噬细胞与自噬抑制剂 3-MA 共培养后诱导免疫抑制,经自噬诱导剂处理后巨噬细胞内的 MHC- II 分子表达明显提高,表明自噬的激活可提高巨噬细胞的免疫作用。因此,自噬虽可促进 MHC- I / II 类分子的抗原呈递,但其调控抗原交叉呈递的分子机制仍未完全阐明,这可能与自噬体作为抗原载体所处的肿瘤免疫微环境以及肿瘤细胞 MHC- I / II 的表达峰度有关。

3.2 自噬与 PD-1 PD-1 与程序性死亡受体配体-1

(PD-L1)是目前肿瘤免疫治疗领域的明星分子。WANG 等^[6]研究证明,亨廷顿相互作用蛋白 1 相关蛋白(HIP1R)作为 PD-L1 结合的自噬受体,可促进 PD-L1 从溶酶体中自噬降解,降低 PD-L1 的水平而增加 T 细胞的免疫杀伤作用,从而抑制肿瘤生长。与之类似的是,利用第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)通过 EGFR-GSK3 α 途径促进肿瘤细胞 PD-L1 蛋白磷酸化,诱导 PD-L1 与 Ariadne RBRE3 泛素连接酶 1(ARIH1)蛋白结合,导致 PD-L1 的自噬降解^[48]。这提示通过对肿瘤细胞内游离性 PD-L1 自噬降解可抑制肿瘤细胞免疫逃逸。然而,肿瘤细胞是否存在其他相关信号途径抑制 PD-L1 自噬的降解,并稳定 PD-L1 的表达,如蛋白相互作用及转录修饰等。有研究证实,普遍表达于肿瘤细胞表面的趋化素样因子超家族成员 6(CMTM6)对 PD-L1 具有显著特异性作用,通过敲除 CMTM6 发现肿瘤细胞内的 PD-L1 表达显著降低,而不影响 MHC-I 类分子表达^[49]。这表明 CMTM6 可能与 PD-L1 蛋白相互作用,维持 PD-L1 的表达,从而调节抗肿瘤免疫。此外,通过外源性刺激也可调控自噬信号影响 PD-L1 的表达。外源性 PD-L1 抗体 H1A 能消除 PD-L1 与 CMTM6 的相互作用,促进 PD-L1 的再次降解^[50]。通过反相蛋白质阵列方法筛选出的维替泊芬(Verteporfin)也可通过高尔基体相关自噬途径诱导 PD-L1 降解,抑制 PD-L1 表达,增强 T 细胞的免疫浸润^[51]。类似地,通过抑制肿瘤细胞中自噬相关蛋白 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶(PIK3C3)/液泡分选蛋白 34(VPS34)的活性,进而抑制自噬,也能提高 PD-1/PD-L1 免疫检查点阻断的肿瘤免疫疗效^[52]。自噬可诱导 PD-L1 的降解,提高 T 细胞免疫活性,从而抑制肿瘤免疫逃逸。因此,基于自噬信号途径选择性阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点表达可有效改善肿瘤免疫治疗的疗效。

3.3 自噬与 NK 细胞家族 2 成员 D (NKG2D)

NKG2D 是 NK 细胞和 T 细胞表面重要的激活型受体,通过识别肿瘤细胞表面 NKG2D-L,介导免疫细胞毒性效应并杀灭肿瘤细胞。本课题组前期研究已发现 NKG2D/NKG2D-L 轴的激活或抑制对急性髓系白血病的发生发展有重要作用^[53]。然而,NKG2D 与 NKG2D-L 蛋白的表达也受细胞自噬等因素调控。早期研究发现,NKG2D 被转移至肿瘤细胞内进行自噬降解,而 NK 细胞又可通过增加内质网应激途径减少自噬,来稳定 NKG2D 表达,发挥 NK 细胞毒性作用杀伤多发性骨髓瘤细胞^[54]。同

时,运用自噬诱导剂雷帕霉素激活细胞自噬,抑制NK细胞表面NKG2D的表达,从而降低NK细胞免疫杀伤作用^[55]。此外,NKG2D-L的表达可由肿瘤恶性转化早期发生的应激相关通路诱导,并通过识别免疫细胞受体NKG2D,激活NKG2D/NKG2D-L轴来消除肿瘤。研究证实甲基硒醇通过抑制自噬途径可减少可溶性NKG2D-L的转运,并降低NKG2D-L表达,通过调控自噬途径来阻断NKG2D/NKG2D-L轴的激活,进而抑制免疫应答^[56]。综上所述,自噬可能抑制NKG2D-L表达,并影响NKG2D/NKG2D-L轴的活化来诱导免疫耐受,调控肿瘤免疫治疗效应。

3.4 自噬与低氧诱导因子-1(HIF-1) HIF-1是低氧的主要调节因子,是一种异二聚体转录因子,可直接或间接调控低氧介导的肿瘤免疫逃逸。在固有免疫应答中,为应对低氧刺激,肿瘤细胞通过调控HIF-1上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BNIP3)与BNIP3配体(BNIP3L)的表达,解离Beclin-1-Bcl-2复合物,激活自噬,从而导致选择性自噬接头蛋白1(SQSTM1)/p62蛋白降解,最终抑制NK细胞介导的免疫杀伤反应^[57]。此外,研究发现正常细胞中颗粒酶B水平显著高于低氧细胞,通过靶向自噬敲除Beclin-1基因可恢复细胞中颗粒酶B的水平^[7]。同时,肿瘤低氧环境中的自噬激活可通过下调NK细胞分泌的颗粒酶B水平,并诱导颗粒酶B转运至自噬体中随后在溶酶体中降解,促进免疫逃逸。HIF-1也可诱导LC3 I向LC3 II转化,并在自噬过程中被自噬溶酶体酶降解,从而降低LC3的总量,减少自噬体的形成^[8]。然而,前面已提到自噬通过影响免疫检查点分子的表达来调控肿瘤细胞免疫逃逸,HIF-1是否与这些抗原、免疫检查点分子存在相关性呢?事实上,低氧也能诱导免疫检查点分子的表达。研究发现低氧可显著增加骨髓源性抑制细胞(MDSC)、DC细胞及肿瘤细胞中的PD-L1表达水平^[58],并以HIF-1依赖性方式上调DC细胞表面CD86表达水平^[59],还可通过HIF-1下调NKG2D的表达水平^[60]。HIF-1以影响肿瘤相关抗原的呈递如NKG2D/NKG2D-L、激活PD-1/PD-L1和CTLA-4/CD86等免疫抑制性信号表达等方式,削弱免疫细胞杀伤作用来达到肿瘤免疫逃逸的目的。综上所述,自噬与HIF-1紧密关联,HIF-1靶基因BNIP3参与肿瘤细胞相关自噬进程,同时,HIF-1也可基于自噬途径调控免疫细胞的抗原呈递及颗粒酶B的水平,然而,自噬在HIF-1调控免疫检

查点信号表达的具体机制仍未阐明。因此,进一步研究“自噬-HIF-1-免疫逃逸”相关调控机制可为肿瘤治疗研究提供新思路。

3.5 自噬与蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型2(PTPN2) PTPN2作为蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)家族的一员,在调节细胞因子诱导的信号通路、上皮屏障功能及细胞因子分泌的过程中作用非常关键。早期研究发现PTPN2能调节自噬相关分子的活性,也能促进自噬相关基因的表达。PTPN2的缺失可诱导EGFR蛋白磷酸化,上调PI3K蛋白并激活Akt/mTOR,抑制自噬小体的形成^[61]。既然PTPN2可调控自噬相关信号的活化,诱导细胞自噬,那是否可以直接作用于PTPN2蛋白,间接调节自噬的产生,从而改善肿瘤免疫治疗效果?MANGUSO等^[62]使用CRISPR-Cas9基因编辑技术测试2368个小鼠黑色素瘤肿瘤基因后,发现PTPN2可增强PD-1免疫检查点抑制剂治疗效果,并证实肿瘤细胞PTPN2通过干扰杀伤性T细胞感知由IFN- α 发送危险信号来抑制免疫效应,而删除PTPN2后可增强IFN- γ 介导的抗原呈递和生长抑制作用,进而提高免疫治疗的功效。而来自同一机构的LAFLEUR等^[63]通过实验也证实,CD8⁺T细胞中敲除PTPN2可增强免疫检查点T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)、PD-1阻断的抗肿瘤免疫效应。同时,KATKEVICIUTE等^[64]也发现小鼠结肠癌模型中,特异性敲除T细胞/DC细胞中的PTPN2可促进CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞的肿瘤浸润,降低小鼠结肠癌模型中的肿瘤负荷。以上研究均提示,PTPN2是控制肿瘤免疫原性的关键因子,PTPN2的缺失可改善免疫细胞的功能障碍,调控自噬相关信号表达,介导抗原呈递,从而增强抗肿瘤免疫效应。

3.6 自噬与Tim-3/半乳糖凝集素9(Gal-9) Tim-3是一种由281个氨基酸构成的I型膜蛋白,作为负性调节的免疫检查点蛋白,其配体Gal-9与Tim-3上的碳水化合物基序结合,通过负性调节T细胞免疫效应抑制肿瘤免疫^[65]。Tim-3调控Gal-9信号参与多种肿瘤细胞的免疫逃逸,影响肿瘤免疫治疗效果,尤其是在急性髓系白血病与乳腺癌中^[66-67]。现已阐述自噬在调节细胞稳态和肿瘤免疫反应中发挥重要作用,而自噬与Tim-3/Gal-9免疫检查点有无相关性呢?近期研究证实Tim-3介导的自噬在慢性应激诱导免疫抑制中具有关键作用,通过小干扰RNA技术抑制Tim-3可显著降低应激诱导的自噬水平,导致免疫系统抑制^[68]。此外,可溶性Tim-3也

可增加巨噬细胞的自噬水平,调节免疫微环境^[69]。因此,以 Tim-3/Gal-9 免疫检查点为靶点的药物开发,通过调控自噬途径抑制免疫逃逸,有望改善肿瘤免疫治疗效应。

4 中药调控细胞自噬干预肿瘤免疫逃逸

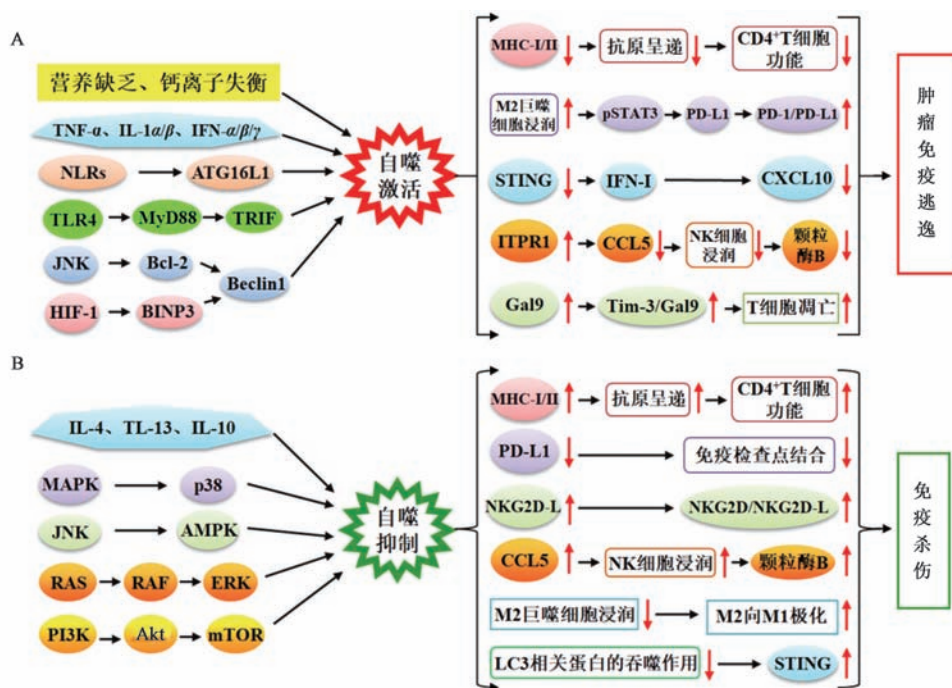
一直以来,中药以其多成分多靶点多途径的作用优势在各种肿瘤疾病的临床治疗中备受关注。目前关于自噬与肿瘤免疫相关性研究日益增多,各家学者们逐渐把中药抗肿瘤功效与自噬-肿瘤免疫逃逸联系起来,随着中医药现代化的深入发展,已挖掘中医药可通过调控细胞自噬干预肿瘤免疫逃逸来达到治疗肿瘤疾病的目的。

4.1 中药单体 人参皂苷 Rh₂ 作为人参的主要活性成分,可通过提高超氧化物歧化酶的活性,来抑制由顺铂诱导的肿瘤细胞自噬及 PD-L1 表达,以增强顺铂的抗肿瘤功能^[70]。YAO 等^[71]研究发现,一种从植物椭圆叶米仔兰中提取的有效活性成分鞣酐(RocA)可结合到自噬起始因子 ULK1 基因 mRNA 的 5'非翻译区的特定序列,抑制 ULK1 蛋白翻译,进而抑制肿瘤细胞自噬,并且提高 NK 细胞来源的颗粒酶 B 进入肿瘤细胞内的水平,阻断自噬介导的肿瘤免疫逃逸,从而提高 NK 细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤效应。针对自噬与免疫原性细胞死亡相关性研究发现,中药单体马钱子碱(Brucine)一方面可通

过 ERK1/2-mTOR 信号途径抑制肿瘤细胞自噬,另一方面可促进小鼠体内 CD8⁺T 细胞的增殖,诱导免疫原性细胞死亡^[72]。以上研究均表明部分中药单体能通过调节细胞自噬提高系统免疫应答进而发挥抗肿瘤功效。而对于中药复方研究也有报道。

4.2 中药复方 目前中药复方抗肿瘤的机制研究在多方面均取得一定成果,如诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成、抑制自噬、逆转多药耐药等,而关于调控肿瘤细胞自噬干预免疫逃逸的研究报道不多。现阶段已知中药复方肠泰汤作为免疫调节剂,可通过诱导结肠癌 CT26 野生型细胞自噬,调节巨噬细胞的极化,促进肿瘤免疫反应^[73]。同时,中药复方消水方可通过增强细胞自噬,显著促进 M1 型巨噬细胞的扩增,并促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化^[74]。而 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化将会提高 PD-1 治疗效果,促进免疫细胞对肿瘤的免疫杀伤^[75]。此外,ZHAO 等^[76]对中药复方藿香正气方进行系统药理学研究发现,藿香正气方可通过激活自噬调节免疫系统,发挥抗炎及免疫保护作用,从而治疗胃肠道系统疾病。然而中药复方抗肿瘤作用研究中,诱导自噬是否影响肿瘤细胞免疫逃逸的研究还有待进一步挖掘。

自噬对肿瘤免疫的调节机制见图 1。



注:A. 肿瘤促进;B. 肿瘤抑制

图1 自噬的激活与抑制对肿瘤免疫的影响

Fig. 1 Effect of activation and inhibition of autophagy on tumor immunity

5 展望

在肿瘤发生发展过程中,自噬与肿瘤免疫逃逸的相互调节是肿瘤恶性进展的内在因素。自噬激活与抑制对肿瘤免疫的调节严重影响肿瘤治疗结果,其机制相对复杂。了解肿瘤自噬途径与肿瘤免疫逃逸之间相关性有助于寻找临床肿瘤治疗的新策略。由于肿瘤细胞自噬与免疫逃逸均发生于相对复杂的微环境网络中,自噬与免疫杀伤及免疫逃逸之间互相影响,故针对自噬-免疫逃逸相组合的综合治疗以达到“免疫正常化”状态^[77],可能是未来的研究发展方向。随着中医药现代化深入发展,关于中医药调节细胞自噬的研究越来越深入,然而基于自噬干预肿瘤免疫逃逸的中医药研究仍较少。今后还需进一步探索中医药基于多靶点多途径调节自噬干预免疫逃逸的相关机制,更好地揭示中医药与自噬-免疫调节之间的关系,为更有效地治疗肿瘤疾病提供理论依据。

[参考文献]

- [1] GILDELALCAZAR C R, ALEČKOVIĆ M, POLYAK K. Immune escape during breast tumor progression [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(4): 422-427.
- [2] CERVANTES-VILLAGRANA R D, ALBORES-GARCÍA D, CERVANTES-VILLAGRANA A R, et al. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 1-23.
- [3] 朱静, 尚广彬, 张洁, 等. 自噬在中医药治疗肿瘤中的作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 220-226.
- [4] 陈国茜, 伍参荣, 尹周安, 等. 月华胶囊对耐药药结核分支杆菌感染自噬的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 72-79.
- [5] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105.
- [6] WANG H, YAO H, LI C, et al. HIP1R targets PD-L1 to lysosomal degradation to alter T cell-mediated cytotoxicity [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 42-50.
- [7] BAGINSKA J, VIRY E, BERCEM G, et al. Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43): 17450-17455.
- [8] HU Y L, DELAY M, JAHANGIRI A, et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1773-1783.
- [9] ZHANG H, PULESTON D J, SIMON A K. Autophagy and immune senescence [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(8): 671-686.
- [10] MIZUSHIMA N, KLIONSKY D J. Protein turnover via autophagy: implications for metabolism [J]. *Annu Rev Nutr*, 2007, doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093749.
- [11] MÜNZ C. Autophagy proteins influence endocytosis for MHC restricted antigen presentation [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.03.005.
- [12] QURESHI-BAIG K, KUHN D, VIRY E, et al. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway [J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1436-1452.
- [13] CUERVO A M, MACIAN F. Autophagy, nutrition and immunology [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(1): 2-13.
- [14] 李欢, 苗明三. 自噬及中医药调控自噬在治疗和防治疾病中的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(20): 200-207.
- [15] 郜然然, 周慧, 吴也可, 等. 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 218-224.
- [16] 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展 [J]. *生命的化学*, 2018, 38(2): 213-223.
- [17] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.
- [18] HOSOKAWA N, HARA T, KAIZUKA T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1981-1991.
- [19] KATHEDER N S, KHEZRI R, O'FARRELL F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 417-420.
- [20] MORTENSEN M, SOILLEUX E J, DJORDJEVIC G, et al. The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 455-467.
- [21] PULESTON D J, ZHANG H, POWELL T J, et al. Autophagy is a critical regulator of memory CD8(+) T cell formation [J]. *Elife*, 2014, doi: 10.7554/

- eLife. 03706.
- [22] XU X, ARAKI K, LI S, et al. Autophagy is essential for effector CD8 (+) T cell survival and memory formation [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (12) : 1152-1161.
- [23] STAROBINETS H, YE J, BROZ M, et al. Antitumor adaptive immunity remains intact following inhibition of autophagy and antimalarial treatment [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4417-4429.
- [24] VIRY E, BAGINSKA J, BERCHEM G, et al. Autophagic degradation of GZMB/granzyme B: A new mechanism of hypoxic tumor cell escape from natural killer cell-mediated lysis[J]. *Autophagy*, 2014, 10(1):173-175.
- [25] WEI J, LONG L, YANG K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):277-85.
- [26] PAN H, CHEN L, XU Y, et al. Autophagy-associated immune responses and cancer immunotherapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16):21235-21246.
- [27] LU Z, XIE D, CHEN Y, et al. TLR2 mediates autophagy through ERK signaling pathway in *Mycoplasma gallisepticum*-infected RAW264. 7 cells [J]. *Mol Immunol*, 2017, doi: 10.1016/j.molimm. 2017. 04. 013.
- [28] XU Y, JAGANNATH C, LIU X D, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity [J]. *Immunity*, 2007, 27 (1) : 135-144.
- [29] DELGADO M A, DERETIC V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7):976-983.
- [30] CARNEIRO L A, TRAVASSOS L H. The interplay between NLRs and autophagy in immunity and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2013, doi: 10. 3389/fimmu. 2013. 00361.
- [31] GERADA C, RYAN K M. Autophagy, the innate immune response and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14 (9) : 1913-1929.
- [32] GUI X, YANG H, LI T, et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway [J]. *Nature*, 2019, 567 (7747) : 262-266.
- [33] ARBOGAST F, GROS F. Lymphocyte autophagy in homeostasis, activation, and inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2018, doi: 10.3389/fimmu. 2018. 01801.
- [34] ZHONG Z, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy , inflammation, and immunity: A troika governing cancer and its treatment[J]. *Cell*, 2016, 166 (2) : 288-298.
- [35] SHIBUTANI S T, SAITOH T, NOWAG H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (10) : 1014-1024.
- [36] LI B, LEI Z, LICHTY B D, et al. Autophagy facilitates major histocompatibility complex class I expression induced by IFN- γ in B16 melanoma cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59 (2) : 313-321.
- [37] REED M, MORRIS S H, JANG S, et al. Autophagy-inducing protein Beclin-1 in dendritic cells regulates CD4 T cell responses and disease severity during respiratory syncytial virus infection [J]. *J Immunol*, 2013, 191(5):2526-2537.
- [38] JIANG G M, TAN Y, WANG H, et al. The relationship between autophagy and the immune system and its applications for tumor immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):17-38.
- [39] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1) : 12-27.
- [40] LI Z L, ZHANG H L, HUANG Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 3806-3824.
- [41] YOUNG T M, REYES C, PASNIKOWSKI E, et al. Autophagy protects tumors from T cell-mediated cytotoxicity via inhibition of TNF α -induced apoptosis [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(54):1-18.
- [42] OH D S, LEE H K. Autophagy protein Atg5 regulates CD36 expression and anti-tumor MHC class II antigen presentation in dendritic cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15 (12) : 2091-2106.
- [43] ØYNEBRÅTEN I. Involvement of autophagy in MHC class I antigen presentation [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(5):1-10.
- [44] YAMAMOTO K, VENIDA A, PERERA R M, et al. Selective autophagy of MHC-I promotes immune evasion of pancreatic cancer[J]. *Autophagy*, 2020, 16 (8) : 1524-1525.
- [45] RAVINDRAN R, KHAN N, NAKAYA H I, et al. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation [J].

- Science, 2014, 343(6168): 313-317.
- [46] ALISSAFI T, HATZIOANNOU A, MINTZAS K, et al. Autophagy orchestrates the regulatory program of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells[J]. J Clin Invest, 2018, 128(9): 3840-3852.
- [47] JIANG S, WANG R, HAN L, et al. Activation of autophagy reverses gemcitabine-induced immune inhibition of RAW264.7 macrophages by promoting TNF- α , IL-6 and MHC- II expression[J]. Immunol Res, 2021, 69(4): 352-362.
- [48] WU Y, ZHANG C, LIU X, et al. ARIH1 signaling promotes anti-tumor immunity by targeting PD-L1 for proteasomal degradation[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2346-2359.
- [49] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. Nature, 2017, 549(7670): 101-105.
- [50] TU X, QIN B, ZHANG Y, et al. PD-L1 (B7-H1) Competes with the RNA exosome to regulate the DNA damage response and can be targeted to sensitize to radiation or chemotherapy[J]. Mol Cell, 2019, 74(6): 1215-1226.
- [51] LIANG J, WANG L, WANG C, et al. Verteporfin inhibits PD-L1 through autophagy and the STAT1-IRF1-TRIM28 signaling axis, exerting antitumor efficacy [J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(7): 952-965.
- [52] JANJI B, HASMIM M, PARPAL S, et al. Lighting up the fire in cold tumors to improve cancer immunotherapy by blocking the activity of the autophagy-related protein PIK3C3/VPS34 [J]. Autophagy, 2020, 16(11): 2110-2111.
- [53] WU Z, ZHANG H, WU M, et al. Targeting the NKG2D/NKG2D-L axis in acute myeloid leukemia [J]. Biomed Pharmacother, 2021, doi: 10.1016/j.biopha. 2021. 111299.
- [54] MARTIN-ANTONIO B, NAJJAR A, ROBINSON S N, et al. NK cells kill myeloma cells by increasing ER stress and decreasing autophagy levels. NKG2D and NKP30 are involved in these processes [J]. Blood, 2013, 122(21): 3487-3489.
- [55] TAN H X, YANG S L, LI M Q, et al. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 73-88.
- [56] HAGEMANN-JENSEN M, UHLENBROCK F, KEHLET S, et al. The selenium metabolite methylselenol regulates the expression of ligands that trigger immune activation through the lymphocyte receptor NKG2D [J]. J Biol Chem, 2014, 289(45): 31576-31590.
- [57] QURESHI-BAIG K, KUHN D, VIRY E, et al. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/ PKC-EZR (ezrin) pathway[J]. Autophagy, 2020, 16(8): 1436-1452.
- [58] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. J Exp Med, 2014, 211(5): 781-790.
- [59] KÖHLER T, REIZIS B, JOHNSON R S, et al. Influence of hypoxia-inducible factor 1 α on dendritic cell differentiation and migration[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(5): 1226-1236.
- [60] LU Y, HU J, SUN W, et al. Hypoxia-mediated immune evasion of pancreatic carcinoma cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3666-3672.
- [61] SCHARL M, ROGLER G. The role for protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 in regulating autophagosome formation [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, doi:10.1111/j. 1749-6632. 2012. 06578. x.
- [62] MANGUSO R T, POPE H W, ZIMMER M D, et al. *In vivo* CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target[J]. Nature, 2017, 547(7664): 413-418.
- [63] LAFLEUR M W, NGUYEN T H, COXE M A, et al. PTPN2 regulates the generation of exhausted CD8⁺ T cell subpopulations and restrains tumor immunity[J]. Nat Immunol, 2019, 20(10): 1335-1347.
- [64] KATKEVICIUTE E, HERING L, MONTALBAN-ARQUES A, et al. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 controls colorectal cancer development[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): 1-15.
- [65] ZHU C, ANDERSON A C, SCHUBART A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity[J]. Nat Immunol, 2005, 6(12): 1245-1252.
- [66] DAMA P, TANG M, FULTON N, et al. Gal9/Tim-3 expression level is higher in AML patients who fail chemotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 175-181.
- [67] YASINSKA I M, SAKHNEVYCH S S, PAVLOVA L, et al. The Tim-3-Galectin-9 pathway and its regulatory mechanisms in human breast cancer [J]. Front

- Immunol,2019,doi:10.3389/fimmu.2019.01594.
- [68] QIN A,ZHONG T,ZOU H, et al. Critical role of Tim-3 mediated autophagy in chronic stress induced immunosuppression [J]. Cell Biosci, 2019, doi: 10.1186/s13578-019-0275-1.
- [69] YANG Y, YING G, WU F, et al. sTim-3 alleviates liver injury via regulation of the immunity microenvironment and autophagy [J]. Cell Death Discov,2020,doi:10.1038/s41420-020-00299-7.
- [70] CHEN Y, ZHANG Y, SONG W, et al. Ginsenoside Rh₂ improves the cisplatin anti-tumor effect in lung adenocarcinoma A549 cells via superoxide and PD-L1 [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20 (4) : 495-503.
- [71] YAO C, NI Z, GONG C, et al. Rocaglamide enhances NK cell-mediated killing of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy[J]. Autophagy, 2018, 14 (10):1831-1844.
- [72] ISHIMWE N, WEI P, WANG M, et al. Autophagy impairment through lysosome dysfunction by brucine induces immunogenic cell death (ICD) [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(8):1915-1940.
- [73] LI L, WANG H, QIAN J, et al. Fufangchangtai decoction activates macrophages via inducing autophagy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019,doi:10.1155/2019/5657035.
- [74] JIN Z, SHEN C, ZHANG H, et al. Chinese medicine Xiaoshui decoction inhibits malignant pleural effusion in mice and mediates tumor-associated macrophage polarization by activating autophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2019.112412.
- [75] WEI Z, ZHANG X, YONG T, et al. Boosting anti-PD-1 therapy with metformin-loaded macrophage-derived microparticles[J]. Nat Commun, 2021, doi: 10.1038/s41467-020-20723-x.
- [76] ZHAO M, CHEN Y, WANG C, et al. Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action of Huo-xiang-zheng-qi formula for the treatment of gastrointestinal diseases [J]. Front Pharmacol, 2019, 9, 1-25.
- [77] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2018, 175(2):313-326.

[责任编辑 张丰丰]