

基于肠道菌群探讨益气健脾法对恶性肿瘤免疫治疗的影响

韩梦影¹, 肖海娟²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 随着科学研究逐步深入, 肿瘤免疫治疗发展迅速, 给晚期恶性肿瘤患者带来了更多的治疗机会, 越来越多的患者从中受益。虽然免疫治疗改善了部分肿瘤患者的总生存期, 但其单药有效率并不高, 免疫药物费用高昂也极大限制了其临床持续性应用。因此, 如何使免疫治疗疗效最大化逐渐成为肿瘤研究领域的热点问题。肠道菌群在免疫治疗中的作用逐渐受到关注, 现代研究发现肠道菌群中的益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌群可提高免疫治疗疗效。脾为后天之本, 气血生化之源, 肠道菌群与中医脾的生理功能相似, 多项研究证实中医益气健脾法可调节肠道菌群, 增加益生菌、减少有害菌, 改善免疫功能。因此文章汇总了益气健脾法通过调控肠道菌群, 改善肠道微环境, 提升肿瘤免疫治疗疗效的研究现状, 以期临床应用提供参考。

关键词: 益气健脾法; 免疫治疗; 肠道菌群; 免疫检查点抑制剂; 恶性肿瘤

中图分类号: R273

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.021

Exploration of the Effect of Invigorating Qi and Strengthening Spleen Method on Immunotherapy of Malignant Tumors Based on Gut Microbiota

HAN Mengying¹, XIAO Haijuan²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: With the gradual deepening of scientific research, the rapid development of tumor immunotherapy brings more treatment opportunities to patients with advanced malignant tumors, and more and more patients benefit from it. Although immunotherapy has improved the overall survival of some tumor patients, its single-drug response rate is not high, and the high cost of immune drugs also greatly limits its clinical sustainable application. Therefore, how to maximize the efficacy of immunotherapy has gradually become a hot issue in the field of cancer research. The role of intestinal flora in immunotherapy has gradually attracted attention. Modern research has found that beneficial probiotics, such as Lactobacillus and Bifidobacterium, can improve the efficacy of immunotherapy. The spleen is the acquired foundation, the source of Qi and blood biochemistry. The physiological function of intestinal flora is similar to that of spleen in traditional Chinese medicine. Many studies have confirmed that TCM invigorating Qi and strengthening spleen method can regulate intestinal flora, increase probiotics, reduce harmful bacteria, and improve immune function. Therefore, this paper summarizes the research status of invigorating Qi and strengthening spleen method by regulating intestinal flora, improving intestinal microenvironment and improving the efficacy of tumor immunotherapy, in order to provide reference for clinical application.

Keywords: invigorating Qi and strengthening spleen method; immunotherapy; gut microbiota; immune checkpoint inhibitor; malignant tumor

癌症被认为是全球主要致死因素之一, 给公共健康体系造成了巨大的经济压力。根据GLOBOCAN 2020的估算, 2020年中国约有3百万人死于癌症, 占全球所有癌症死亡病例的30.2%^[1]。癌症的治疗和预防是现代社会面临的一项重大挑战, 寻找有效的治疗方法刻不容缓。随着分子生物学、肿瘤学和免疫学的交融, 免疫治疗取得巨大突破, 并逐渐成为癌症治疗中的关键策略。然而, 由于肿瘤的异质性, 不同瘤种和个体的治疗效果各不相同, 导致部分患者无法从中受益, 免疫相关的不良反应也大大限制了免疫治疗在临床上的持续应用。因此, 如何提升免疫治疗的有效性已经成为当前肿瘤研究领域的核心问题。肠道菌群对维持人体健康起着不可或缺的作用,

它主要参与营养物质消化和吸收、新陈代谢、免疫调节、抗肿瘤等生理活动^[2-3]。肿瘤作为一种复杂疾病, 除了与环境、遗传、慢性炎症等因素相关外, 肠道菌群失调也在其发生发展中发挥了重要的作用。大量研究表明, 中医益气健脾法能够调节肠道菌群, 改善肿瘤患者的免疫功能, 对提高免疫治疗疗效、改善患者生活质量有重要作用。基于此, 本文就益气健脾法、肠道菌群和免疫治疗之间的关系展开论述。

1 益气健脾法与免疫治疗

肿瘤免疫治疗的目标是强化身体的免疫机制, 重建身体对抗肿瘤的免疫响应, 进而有效地控制和消除肿瘤。肿瘤细胞可以通过多种方式来抵抗宿主的免疫反应, 躲避免疫系统的攻击。免疫检查点

基金项目: 国家自然科学基金(82074255); 陕西省自然科学基金资助项目(2020JM-591); 陕西中医药大学创新团队基金资助项目(2019-YL06)

作者简介: 韩梦影(1998-), 女, 安徽阜阳人, 硕士在读, 研究方向: 肿瘤内科疾病基础与临床研究。

通讯作者: 肖海娟(1980-), 女, 陕西西安人, 主任医师、副教授, 博士后, 研究方向: 肿瘤内科疾病基础与临床研究。

是一组可调控免疫激活功能的分子,其主要在免疫细胞上表达,对保持人体正常的免疫稳态起关键作用,当免疫检查点分子过表达或功能过强,就会抑制T细胞的活性和增殖,导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[4]。据此而来的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一种针对免疫检查点的单克隆抗体,它能够与特定免疫检查点结合,从而中断其功能。PD-1/PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)是目前研究比较多的免疫检查点抑制剂靶点。ICIs可以消除免疫检查点对T细胞的抑制效果,进而重新激活T细胞,增强机体免疫功能,实现对肿瘤的清除^[5]。这一思路与中医抗肿瘤的观点非常类似。中医学对肿瘤的研究由来已久,《黄帝内经》中即有“瘤”“积聚”“癥瘕”“石痈”“肠覃”等类似肿瘤疾病的记载。中医对于肿瘤的成因有着独到的见解,认为肿瘤是全身性疾病在局部的表现,其形成和发展与正气亏虚、脾胃虚弱密切相关,同时离不开癌毒的侵袭。基于肿瘤本虚标实的病机特点,众多医家提出了以扶正和祛邪为核心的治疗理念。益气健脾法是扶正与祛邪相结合的重要法则之一,可增强脾胃的运化,促进水谷精微的吸收和转输,营养四肢百骸,增强脾的卫外功能,使正气旺盛则能抵御外邪、驱邪外出,与西医的免疫治疗理念不谋而合。中医并无免疫治疗这一概念,中医对于免疫的理解主要体现于正气一词。正气是决定人体是否发病的主要因素,正气旺盛,祛邪外达,机体就不会发病;而若正虚邪盛,正气不能抵御外邪,邪气侵袭人体就会导致疾病的发生。益气健脾是扶正固本的关键,临床提高免疫治疗疗效可考虑从此入手。然而,益气健脾法在免疫治疗方面的作用机制尚未完全明了,肠道菌群可能成为一个有效的治疗入口。

2 肠道菌群与免疫治疗

肠道菌群对肿瘤的作用具有多样性,其中的致病菌和条件致病菌与肿瘤发生发展有关,而益生菌等有益菌群可维持肠道内环境稳态,与肿瘤的临床治疗效果相关。

2.1 肠道菌群提高ICIs疗效

2.1.1 双歧杆菌

双歧杆菌为革兰氏阳性厌氧菌,是人体肠道菌群中的优势菌种,能够增加肠道短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量,调节机体先天和适应性免疫,对维持机体健康具有重要作用^[6]。MASTON等^[7]研究发现在黑色素瘤患者中,双歧杆菌与患者抗PD-1效果显著相关,他们收集了42例黑色素瘤病人粪便标本,检测发现长双歧杆菌、产气柯林斯菌和粪肠球菌在应答者中更富集,表明双歧杆菌可能具有抗肿瘤作用。SIVAN等^[8]研究发现小鼠皮下黑色素瘤的生长情况与肠道菌群的多样性有关,给无双歧杆菌的小鼠灌胃短双歧杆菌或者长双歧杆菌,能有效地抑制黑色素瘤生长,而配合PD-1抑制剂对肿瘤生长几乎有全部抑制作用;进一步研究发现,双歧杆菌能促进树突状细胞(dendritic cells, DC)在肿瘤组织中的成熟和T细胞的增殖,改善CD₈⁺T细胞应答,提高ICIs疗效,有效控制肿瘤进展。

2.1.2 乳酸杆菌

乳酸杆菌属厚壁菌门,因能使糖类发酵产生乳

酸而得名,可改善肠道黏膜屏障,抵御有害微生物侵袭^[9]。ZHENG等^[10]对8例接受PD-1抑制剂治疗的肝细胞癌患者的粪便样本进行16S核糖体RNA基因测序分析,结果显示,免疫治疗效果好的患者在肠道菌群的物种多样性上表现得更为丰富,特别是乳酸杆菌,嗜黏蛋白阿克曼菌和瘤胃球菌的丰度较高。KATAYAMA等^[11]的研究也得到了类似的结果,他们分析了使用ICIs治疗的晚期非小细胞肺癌患者的粪便样本,发现乳酸杆菌和梭状芽孢杆菌丰度高的患者不容易发生免疫耐药,可能通过促进DC成熟增强抗肿瘤免疫力。

2.1.3 阿克曼菌

嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A.muciniphila*)属疣微菌门,为革兰氏阴性菌,最初从健康人体粪便中分离获得^[12]。*A.muciniphila*喜好黏蛋白含量高的环境,可将膳食中的多糖水解和发酵为SCFAs,为肠上皮细胞提供能量和营养支持^[13]。SCFAs是细胞外信号分子,可与孤儿G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCRs)结合,激活第二信使,触发信号转导级联反应^[14],还可影响肠道免疫细胞,调节机体免疫应答,促进抗PD-1药物疗效的发挥。ROUTY^[15]及其团队的研究揭示了*A.muciniphila*在提高癌症免疫治疗效果上的显著贡献。他们对249例接受ICIs治疗的癌症患者进行了观察,发现在免疫治疗效果好的患者粪便中,阿克曼菌的丰度明显高于无应答者。通过将应答者的粪便植入无菌小鼠体内,可以显著增强PD-1抑制剂的抗肿瘤效果;对于那些没有免疫反应的无菌小鼠,首先给予*A.muciniphila*口服,随后使用PD-1抑制剂进行治疗,观察到其免疫功能得到了明显的恢复,小鼠体内的肿瘤几乎被完全清除。更深入研究揭示,*A.muciniphila*能够刺激DC产生IL-12,并促使CCR₉⁺、CXCR₃⁺、CD₄⁺T淋巴细胞向肿瘤部位聚集,以此恢复PD-1抑制剂治疗的免疫应答。

2.1.4 其他

VETIZOU等^[16]针对CTLA-4的ICIs进行研究后发现,抗CTLA-4对无菌小鼠或经抗生素处理过的荷瘤小鼠抑制作用不明显,给小鼠灌胃脆弱拟杆菌可恢复对CTLA-4抑制剂的应答。该研究指出CTLA-4抑制剂的抗肿瘤效果与拟杆菌属的多样性有关,能够提高IL-12依赖性Th1免疫应答,促进肿瘤组织中DC的成熟。另一项研究则得出了不同的结论,CHAPUT等^[17]发现在接受伊匹木单抗治疗的黑色素瘤患者中,粪杆菌等厚壁菌门在免疫治疗效果好的患者粪便中更富集,无进展生存期和总生存期也更长,而在抗肿瘤效果较差的患者体内,拟杆菌的丰度更高。

2.2 肠道菌群减少免疫相关不良反应的发生

ICIs在发挥治疗效果时也会引起许多自身免疫性不良反应,称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),可影响多个生理系统,包括但不限于肺、肝、肾、胃肠、内分泌、皮肤以及其他组织和器官等^[18]。irAEs限制了ICIs在临床的广泛应用,但目前对导致irAEs的影响因素并不完全清楚,随着与免疫有关的科学研究逐渐深化,一些研究人员已经发现肠道微生物群落与irAEs有着紧密

关联^[19]。

研究者对出现irAEs的150例肿瘤患者的粪便样本进行了详细的菌群特征分析,结果表明,在重度irAEs患者的粪便样本中,链球菌、拟杆菌、窄食单胞菌数量明显增多,粪杆菌和毛螺菌则在轻度患者体内的数量更为丰富^[20]。WANG等^[21]观察发现irAEs与乳酸杆菌有关,其数量减少会导致ICI相关结肠炎,但是,当乳酸杆菌的数量增加时,可以显著地抑制ICI相关性结肠炎的出现和进展。双歧杆菌具有减毒增效的作用,既能改善免疫治疗效果,又能减少irAEs的发生,可能是免疫治疗的重要靶点^[22]。造模小鼠结肠炎模型,发现双歧杆菌可减轻免疫相关性胃肠道毒性反应,且不影响免疫治疗的效果^[23]。肺癌患者肠道菌群中富集双歧杆菌和脱硫弧菌,与低irAEs发生率有关^[24]。肠道菌群在肿瘤免疫治疗中的减毒增效作用已经被充分证明,干预菌群来增敏免疫治疗效果是一种切实可行的途径。虽然目前各项研究中涉及的细菌种类繁多,并未完全统一,但是可以发现这些研究在某些方面是一致的,即参与癌症调节的肠道细菌,大多数为对人体有益的益生菌。因此维持肠道微生态平衡在抗癌治疗中至关重要,启示我们可以从中医药出发,找寻新的治疗方向。

3 益气健脾法与肠道菌群

脾之功能与肠道菌群的作用非常相似。“脾胃者,仓廪之官,五味出焉。”脾主运化,脾的运化功能与肠道菌群促进营养物质消化和吸收功能相似。脾居中焦,将饮食水谷转化为精微物质,并输送于全身以营养四肢百骸,为机体生理功能的正常发挥提供物质基础。而现代研究发现,人体摄入的食物在体内经肠道微生物代谢后转化为营养物质,为机体日常活动提供能量,与脾主运化、化生气血的功能相符^[25]。肠道菌群的平衡是脾主运化功能正常发挥的基础,当肠道菌群失调时,会出现腹胀、腹泻、消化不良等症状,而脾运化失常,也会出现食少纳呆、体倦乏力、腹胀、腹泻等脾虚证候。肖艳等^[26]观察到脾虚型大鼠的肠道菌群中,乳酸杆菌和其他益生菌的含量有所降低,致病菌的数量却显著上升,在微观上验证了上述结论。其次肠道菌群被视为是人类的第二大基因组,它构成了人体免疫系统的关键部分,与中医观点“脾旺则不受邪”一致。脾具有护卫身体机能正常、抵御外邪的作用。肠道菌群与免疫系统联系密切,菌群及其代谢产物如SCFAs、色氨酸等均可直接或间接影响肠道免疫状态^[27]。肠道益生菌可抵御病原体侵袭,保障机体正常的免疫功能,守护机体健康,是“脾为之卫”理论的现代映射。若脾失健运,机体消化吸收功能紊乱,出现腹胀、泄泻、食欲不振等菌群失调表现,水谷精微无法转输至全身,就会导致肌肉瘦削、卫气不固,机体抗病防御功能下降。

肠道菌群的营养物质代谢功能与脾的运化水谷功能相对应、机体免疫功能与脾的抗邪功能相呼应。根据上述理论,部分学者获得了应用中医益气健脾法对肠道菌群进行调整的启发。例如,刘凯文^[28]在临床研究中验证了参苓白术散能够有效地上调脾气亏虚型患者乳杆菌的数量,从而有助于改善患者的腹泻症状;白术水煎剂能保持肠道菌群平衡,提高益

生菌双歧杆菌的数量,并有效抑制大肠埃希菌的增长^[29];长期给予人参提取物不仅有助于提升双歧杆菌和乳杆菌的相对数量,还能明显地增加免疫因子和免疫球蛋白的水平^[30]。

4 益气健脾法干预肠道菌群实现免疫增效

大量动物实验和临床试验研究证明,益气健脾中药及其活性成分有助于调整肠道菌群平衡,上调有益菌丰度,促进免疫细胞向肿瘤组织中募集,增加细胞因子分泌,重塑肿瘤免疫微环境,增强机体免疫力,提高肿瘤免疫治疗效果^[31]。

4.1 中药复方

四君子汤为益气健脾基础方,欧阳庆武等^[32]给结肠癌模型小鼠灌胃四君子汤,发现小鼠血清IgG、IgA、IgM水平及外周血中CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺T细胞含量均升高,与四君子汤能够维持肠道微生态平衡,促进肠道内益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌生长有关。补中益气汤出自李杲的《脾胃论》,是健脾名方,可快速恢复脾之功能,增强机体抗病能力。研究发现^[33],补中益气汤可显著增加肠道中有益菌A.muciniphila含量并降低有害菌单形拟杆菌含量,促进肠道益生菌生长,帮助修复损伤的肠黏膜。罗文等^[34]用补中益气汤加减治疗非小细胞肺癌患者,发现补中益气汤能改善患者的免疫抑制状态,患者血清免疫球蛋白及T淋巴细胞亚群水平明显升高,且能促进患者肺功能恢复,提高临床疗效。参苓白术散主要有健脾益气、利水渗湿之功效。研究表明^[35-36],参苓白术散可调节胃癌患者肠道菌群的平衡,改善其免疫和肠屏障功能;还可减轻肠道炎症反应,促进肠道损伤黏膜的修复,对ICI所致的免疫相关性腹泻颇有良效。七味白术散具有健脾益气、和胃生津的功效。孙必强等^[37-38]研究发现七味白术散可调节肠道菌群,维持肠道微生态平衡,促进肠黏膜再生;他们还认为,七味白术散有助于降低肠道中干扰素- α (IFN- α) mRNA的表达,并增加IL-4和IL-10的表达,从而优化肠道的免疫环境、抑制肠道炎症,促进肠道菌群的修复,改善机体免疫功能。

4.2 中药有效成分

研究表明,人参多糖协同PD-1抑制剂干预肺癌荷瘤小鼠,小鼠肿瘤免疫微环境被改变,增加干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和颗粒酶B的生成,降低吲哚胺表达,提升CD₈⁺T细胞的杀伤能力,进而有效地改善机体免疫功能,显示出比仅依赖免疫治疗更为出色的抗肿瘤效果^[39]。人参具有温燥之性,临床上常用党参代替人参,其主要有效成分党参多糖不只具有益生元活性,能够调控肠道菌群的构成,还能通过调整小鼠的肠道黏膜免疫,减少IL-1 β 和TNF- α 的表达,增加黏蛋白2和sIgA的释放,来强化身体的免疫系统^[40]。茯苓多糖能够有效提升脾虚大鼠乳杆菌、普雷沃氏菌属的数量以及CD₃⁺T细胞和CD₁₉⁺B细胞的含量;同时,茯苓多糖也增加了IgG、IgM和IL-10的表达,肠道组织中的sIgA、IgA和紧密连接蛋白1的表达也升高,而IL-6和TNF- α 的表达显著减少^[41]。白术为补气健脾的常用中药,其有效成分白术多糖^[42]可以促进肠道益生菌双歧杆菌和乳杆菌的增长,显著调节肠道菌群结构,恢复其稳态,还可以增加动物免

疫器官脾脏和胸腺的质量,调节免疫细胞及分子,在免疫方面发挥显著作用。其他益气健脾类中药如黄芪,其有效成分黄芪多糖可以通过改变双歧杆菌、乳杆菌等菌群的丰度,进而改变机体的免疫功能发挥抗肿瘤作用^[43-44]。甘草多糖具有调节荷瘤小鼠肠道菌群丰度和多样性的作用,它可以降低芽孢杆菌属的物种丰度、提高阿克曼菌的物种丰度,同时激活肠上皮TLR4/MyD88的非依赖信号通路,从而影响细胞因子IL-21和TNF- α 的释放,促进 $\gamma\delta$ T细胞的分化,并增强 $\gamma\delta$ T细胞对肿瘤的杀伤能力^[45]。

5 小结与展望

近年来,越来越多的ICIs被批准应用于临床,给肿瘤患者带来了更多的治疗机会,弥补了传统放化疗的不足,延长了患者的生存期。多项临床及基础研究均提示,在ICIs治疗肿瘤的过程中,肠道菌群起到了积极的作用,而这种作用与T细胞的免疫杀伤功能是分不开的。肠道菌群能够增强机体的抗肿瘤免疫反应,甚至可能决定治疗的效果。肠道微生物在免疫治疗中的作用不容小觑,通过调节肠道菌群改善免疫治疗效果逐渐得到临床重视。中医药文化是传承了几千年的文化瑰宝,免疫作为新起之秀,其与中医药的联合势必会成为未来研究的方向。益气健脾法作为中医防治恶性肿瘤的重要手段之一,扶正祛邪,与肠道菌群关系密切,其可以维持肠道稳态,促进免疫调节,增强ICIs的抗肿瘤作用,对一些常见irAEs也有一定的缓解作用。肠道菌群可以介导中医药对ICIs的免疫调节,发挥中医药的特色优势,解决临床棘手的免疫耐药问题,通过对肠道菌群准确有效的干预,提高免疫治疗的疗效成为肠道菌群临床转化研究的重点。

益气健脾法通过调节肠道菌群提高恶性肿瘤患者免疫治疗疗效取得了较为丰硕的成果,但当前研究仍有些许不足之处:(1)肠道菌群是重要的ICIs疗效标志物,但相关研究结果并不完全一致,与疗效相关的菌群特征缺乏可重复性,推测造成这些结果的主要原因可能与入种、饮食习惯、肿瘤类型等因素有关。为了确保研究的一致性,未来可以采用标准化的取样方法、测序技术和数据分析,从而筛选出对肿瘤治疗有益的细菌,提高免疫治疗有效率;(2)尽管肠道菌群的影响不可忽视,但是,由于实验动物和人类之间的差异,肠道菌群结合免疫治疗抗肿瘤的临床效果尚不准确,后续要加强实验与临床之间的联系,确保实验成果能够在临床上得到应用和转化,充分发挥中医药特色优势;(3)在临床研究领域,目前的研究大多集中在单中心的临床疗效观察上,未来可考虑进行多中心、大样本的随机对照试验,以寻找更多高级别的循证医学证据;(4)肠道菌群与irAEs的相关研究目前仍较少,后续应增加这一方面的研究,找出与irAEs相关的细菌,促进ICIs的临床运用。◆

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] GUO P, WU C M. Gut microbiota brings a novel way to illuminate mechanisms of natural products in vivo[J]. Chin Herb Med, 2017, 9(4): 301-306.

- [3] GOMES AC, HOFFMAN C, MOTA JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity[J]. Gut Microbes, 2018, 9(4): 308-325.
- [4] GOEL G, SUN W. Cancer immunotherapy in clinical practice—the past, present, and future[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(9): 445-457.
- [5] 杨欢, 彭建军. 胃癌免疫治疗研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(3): 268-278.
- [6] YANG C, FUJITA Y, REN Q, et al. Bifidobacterium in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45942.
- [7] MASTON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 104-108.
- [8] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [9] ABEDIN-DO A, TAHERIAN-ESFAHANI Z, GHAFOURI-FARDE S, et al. Immunomodulatory effects of Lactobacillus strains: emphasis on their effects on cancer cells[J]. Immunotherapy, 2015, 7(12): 1307-1329.
- [10] ZHENG Y, WANG T, TU X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in ipatients with hepatocellular carcinoma[J]. Immunother Cancer, 2019, 7(1): 193.
- [11] KATAYAMA Y, YAMADA T, SHIMAMOTO T, et al. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 847-853.
- [12] DERRIEN M, VAUGHAN EE, PLUGGE CM, et al. Akkermansia muciniphila genovspnov a humtestinal mucin-degrading bacterium[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2004, 54(Pt 5): 1469-1476.
- [13] LUO Y, LAN C, LI H, et al. Rational consideration of Akkermansia muciniphila targeting intestinal health: advantages and challenges[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2022, 8(1): 81.
- [14] GHOTASLOU R, NABIZADEH E, MEMAR MY, et al. The metabolic, protective, and immune functions of Akkermansia muciniphila[J]. Microbiol Res, 2023, 266: 127245.
- [15] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1 based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [16] VETIZOU M, PITT JM, DAILLIERE R, et al. Anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [17] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1368-1379.
- [18] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 33-119.
- [19] LU YUTING. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1): 47.
- [20] LIU W, MA F, SUN B, et al. Intestinal microbiome associated with immune-related adverse events for patients treated with anti-PD-1 inhibitors, a real-world study[J]. Front Immunol, 2021, 12: 756872.
- [21] WANG T, ZHENG N, LUO Q, et al. Probiotics lactobacillus reuteri abrogates immune checkpoint blockade-associated colitis by inhibiting group 3 innate lymphoid cells[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1235.
- [22] RAMAKRISHNA C, CORLETO J, RUEGGER PM, et al. Dominant role of the gut microbiota in chemotherapy induced neuropathic pain[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20324.
- [23] WANG F, YIN Q, CHEN L, et al. Bifidobacterium can mitigate intestinal immunopathology in the context of CTLA-4 blockade[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115: 157-161.
- [24] CHAU J, YADAV M, LIU B, et al. Prospective correlation

中医药通过调节氧化应激治疗帕金森病机制探析

陆柚宇¹, 梁健芬², 林平平¹, 黄允¹, 李清¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: 目前认为, 帕金森病 (parkinson's disease, PD) 的发病机制主要是氧化应激、 α -突触核蛋白聚集、神经炎症反应、线粒体功能障碍及铁死亡等导致的中脑黑质区多巴胺能神经元的丢失、死亡, 进而引发PD表型, 各发病机制在独立发挥作用的同时又相互影响共同促进PD的发生发展, 中医药通过调节氧化应激在治疗PD中起重要作用。文章基于近几年的相关文献, 对氧化应激分别与炎症反应、线粒体损伤、铁死亡之间相互作用促进PD发生发展的机制及中医药通过调节氧化应激治疗PD的作用机制做一浅探, 以期对中医药靶向氧化应激治疗PD的机制研究及临床研究提供参考。

关键词: 帕金森病; 氧化应激; 中医药

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.022

Exploration of the Mechanism of Traditional Chinese Medicine Treating in Parkinson's Disease by Regulating Oxidative Stress

LU Youyu¹, LIANG Jianfen², LIN Pingping¹, HUANG Yun¹, LI Qing¹

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2018GXNFAA138034); 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (GZSY21-10)

作者简介: 陆柚宇 (2000-), 男, 广西贵港人, 硕士在读, 研究方向: 中医药防治脑血管病、帕金森病。

通讯作者: 梁健芬 (1965-), 女, 广西南宁人, 教授、主任医师, 学士, 研究方向: 中医药防治脑血管病、帕金森病。

between the patient microbiome with response to and development of immune-mediated adverse effects to immunotherapy in lung cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 808.

- [25] 张佳丽, 梁翌, 赵晓峰. 基于肠道菌群探讨脾胃为后天之本[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10): 21-25.
- [26] 肖艳, 陈鹏, 郭洁梅, 等. 高尿酸血症脾虚湿盛证证结合小鼠模型的建立及其肠道菌群特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3815-3820.
- [27] 韩子翰, 程思远, 李泳桦, 等. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 44-50.
- [28] 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [29] WANG R, ZHOU G, WANG M, et al. The metabolism of polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* Koidz and its effect on intestinal microflora[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 926381.
- [30] SUN Y F, CHEN S Q, WEI R M, et al. Metabolome and gut microbiota variation with long-term intake of *Panax ginseng* extracts on rats[J]. Food Funct, 2018, 9(6): 3547-3556.
- [31] 吴茂兰, 翁家俊, 崔黎, 等. 中药基于肠道菌群实现免疫调节的研究进展[J]. 中草药, 2022, 45(8): 2012-2018.
- [32] 欧阳庆武, 费雁, 魏运姣, 等. 四君子汤对结肠癌小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4819-4823.
- [33] 于涵川, 孟杨杨, 王恩康, 等. 补中益气汤体内外对脾虚证两种特征菌数量的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化中药学研究, 2022, 24(3): 1146-1157.
- [34] 罗文, 王涛, 熊国江, 等. 补中益气汤加减对非小细胞肺癌术后化疗患者 VEGF, IGF-1, TGF- β 1, 免疫功能的影响及安全性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 90-95.
- [35] 李华, 郭丽, 慈媛, 等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药

学, 2020, 10(4): 477-482.

- [36] 梁磊, 杨勇军, 彭鑫, 等. 参苓白术散的药理作用及其在肠道疾病中的临床应用进展[J]. 世界中医药. <https://Link.cnki.net/urlid/11.5529.R.20240116.1625.002>.
- [37] 孙必强, 伍参荣, 周英, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜超微结构和sIgA的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2016, 28(2): 125-128.
- [38] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN- α mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 84-88.
- [39] HUANG J, LIU D, WANG Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. Gut, 2022, 71(4): 734-745.
- [40] 付羽萍. 素花党参菊糖的制备及其对肠道黏膜免疫影响的评价[D]. 雅安: 四川农业大学, 2019.
- [41] 张越. 茯苓多糖提取纯化及对脾虚大鼠免疫功能和肠道菌群调节作用研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [42] 杨巨如. 白术多糖对吊尾大鼠肠道黏膜屏障的防护及机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2021.
- [43] LIU Y, LIU W, LI J, et al. A polysaccharide extracted from *Astragalus membranaceus* residue improves cognitive dysfunction by altering gut microbiota in diabetic mice[J]. Carbohydrate polymers, 2019, 205: 500-512.
- [44] DING G, GONG Q, MA J, et al. Immunosuppressive activity is attenuated by *Astragalus* polysaccharides through remodeling the gut microenvironment in melanoma mice[J]. Cancerscience, 2021, 112(10): 50-63.
- [45] 陈银潇. 基于肠道菌群甘草多糖激活肠上皮TLR4通路促进 γ δ T细胞分化抗肿瘤机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.