

· 综述 ·

肿瘤免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂的中药活性成分研究进展

黄凤爱, 张俊平 (福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108)

[摘要] 肿瘤免疫治疗已成为新型的癌症治疗手段, 有望彻底消除肿瘤。免疫检查点抑制剂, 特别是程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)抗体在多种实体瘤的治疗中取得很好的临床疗效, 但是生物制剂存在免疫原性强、价格昂贵等缺点, 因此, 寻找免疫检查点小分子抑制剂成为未来肿瘤免疫疗法的新挑战。本文将综述近年发现的抑制 PD-1/PD-L1 表达的中药活性小分子及其对肿瘤免疫微环境的调控作用。

[关键词] 中药活性小分子; 肿瘤免疫微环境; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡受体-配体 1

[文章编号] 2097-2024(2023)05-0277-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202208079

Research progress on active ingredients from traditional Chinese medicine as inhibitors of PD-1/PD-L1 of cancer immune checkpoint

HUANG Fengai, ZHANG Junping (School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] Tumor immunotherapy has become a new cancer treatment which has been expected to eliminate tumors. Immune checkpoint inhibitors, especially programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibodies, have achieved significant clinical efficacy in the treatment of solid tumors. But biologics possess disadvantages such as strong immunogenicity and high cost. Therefore, the discovery of small molecule drugs as immune checkpoint inhibitors may overcome the shortcomings of biologics and become a new challenge for future tumor immunotherapy. The active small molecules from traditional Chinese medicine that inhibit the expression of PD-1/PD-L1 and their regulatory effects on the tumor immune microenvironment were reviewed in this paper.

[Key words] active small molecules of traditional Chinese medicine; tumor microenvironments; PD-1; PD-L1

癌症是导致人类死亡的重要原因, 手术、放疗和化疗等传统的癌症治疗手段已经不能满足现代癌症治疗的需求。近年来, 免疫检查点抑制剂(ICIs)的发现, 掀起了肿瘤免疫治疗的热潮。目前, 多种免疫检查点抑制剂已经投入临床使用, 如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体药物伊匹单抗 (ipilimumab)、PD-1 抑制剂帕姆单抗 (pembrolizumab, keytruda) 和纳武单抗 (nivolumab, opdivo) 以及 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗 (atezolizumab)、阿利库单抗 (avelumab) 和德瓦鲁单抗 (durvalumab)。ICIs 生物制剂在疗效和特异性方面的优势已经得到充分的证明, 并且已经应用于多种肿瘤的治疗, 如转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌和霍奇

金淋巴瘤^[1]。但是 ICIs 在临床使用中仍然存在局限性, 如很多接受免疫治疗的患者都经历了胃肠道毒性、内分泌毒性以及皮肤毒性等免疫相关不良事件 (immune-irAEs)。除此之外, 根据免疫疗法的类型以及治疗周期, 患者需要支付高额的治疗费用^[2]。

人们研究发现传统中药具有“扶正驱邪”的双重抗肿瘤作用。许多中药活性成分一方面能够通过破坏癌细胞的氧化还原平衡, 抑制癌细胞的增殖, 诱导癌细胞周期阻滞和凋亡来“驱邪”, 另一方面可以通过增强机体免疫功能来“扶正”起到治疗肿瘤的作用。近年来, 研究发现许多中药活性小分子可以抑制 PD1/PD-L1 的表达, 改善肿瘤微环境 (TME) 的免疫抑制^[3]。本文主要就抑制肿瘤免疫微环境中 PD-1/PD-L1 表达的中药活性小分子进行综述, 希望为免疫检查点小分子抑制剂的研究提供线索。

1 PD-1/PD-L1 的作用及其表达调控

PD-1/PD-L1 是 T 细胞活化过程中的免疫检查

[基金项目] 福建中医药大学高层次人才科研启动资金 (X2019005)

[作者简介] 黄凤爱, 硕士研究生, 研究方向: 药物活性评价及技术, Email: huangfengai@126.com

[通信作者] 张俊平, 博士生导师, 研究方向: 中药药理与毒理, Email: jpzhang08@163.com

点。PD-1 是一种细胞表面受体,主要表达于活化的 T 细胞,在 B 细胞、巨噬细胞等也有表达。人体内的 PD-1 蛋白由程序性死亡蛋白 1(PDCD1)基因编码。PD-L1 是 PD-1 的配体,是 B7 家族的成员,表达于 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞、上皮细胞以及血管内皮细胞表面。在正常生理条件下,PD-1 是一种重要的免疫调节分子,防止 T 细胞过度活化。然而在病理条件下,肿瘤细胞利用这一特点,大量表达 PD-L1 并且促进 TME 中抗原提呈细胞表达 PD-L1。当这些 PD-L1 与免疫细胞表面的 PD-1 结合后,PD-1 上的免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸开关基序(ITSM)被激活,并招募蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2)靠近 T 细胞受体,抑制 T 细胞 LCK 和 ZAP-70 的磷酸化,导致下游一系列通路受到抑制。PD-1 抑制的第一个关键信号是 PI3K-AKT 信号通路,PD-1 通过招募 SHP2 来阻断 PI3K 的激活^[4]。PD-1 抑制的第二个重要信号是有丝分裂原活化蛋白激酶 Ras-MEK-ERK 信号通路,PD-1 通过抑制 Ras 的活化抑制 Ras-MEK-ERK 信号通路的激活。这两条信号通路的抑制最终导致 T 细胞生长和增殖受阻,影响细胞周期进展,抑制细胞分裂和分化^[5]。2 型先天淋巴样细胞(ILC-2s)在机体免疫

防御中起重要作用,有研究表明信号转导和转录激活因子 5(STAT5)的激活对 ILC-2s 的增殖起到重要作用,然而 PD-1 的激活可抑制 ILC-2s 中 STAT5 的核转录和翻译^[6](图 1)。

研究表明 PD-1 和 PD-L1 的表达受到多种细胞因子和转录因子的调控。在急性感染 T 细胞激活阶段,活化 T 细胞核因子(NFATC1)可以促进 PD-1 的转录^[7]。Notch 信号通路可以直接激活 CD8+T 细胞中 PD-1 的转录^[8]。除此之外,IL-6 和 IL-12 可分别激活信号转导和转录激活因子 3(STAT3)与 STAT4,激活的 STAT3 与 STAT4 可以结合到 PD-1 增强子所在的 STAT 结合位点,从而促进 PD-1 的转录^[9]。IFN- α 能够促进 T 细胞形成由 STAT1、STAT2 和干扰素调节因子 9(IRF9)组成的干扰素刺激因子 3(ISGF3)复合物,该复合物可以增强 T 细胞活化期间 PD-1 的转录。在慢性感染 T 细胞激活阶段,FoxO1 对维持 CD8+T 细胞中 PD-1 的高水平转录具有重要作用^[10]。在巨噬细胞中,核因子 κ B(NF- κ B)能够在巨噬细胞激活期间激活 PD-1 的转录。在 B 细胞中,NFATC1 和 NF- κ B 均可以促进 PD-1 的转录^[11]。相反,在急性感染期间,转录因子 Blimp1 抑制 CD8+T 细胞中 PD-1 的转录,而在慢性感染期间,Blimp1 失去抑制

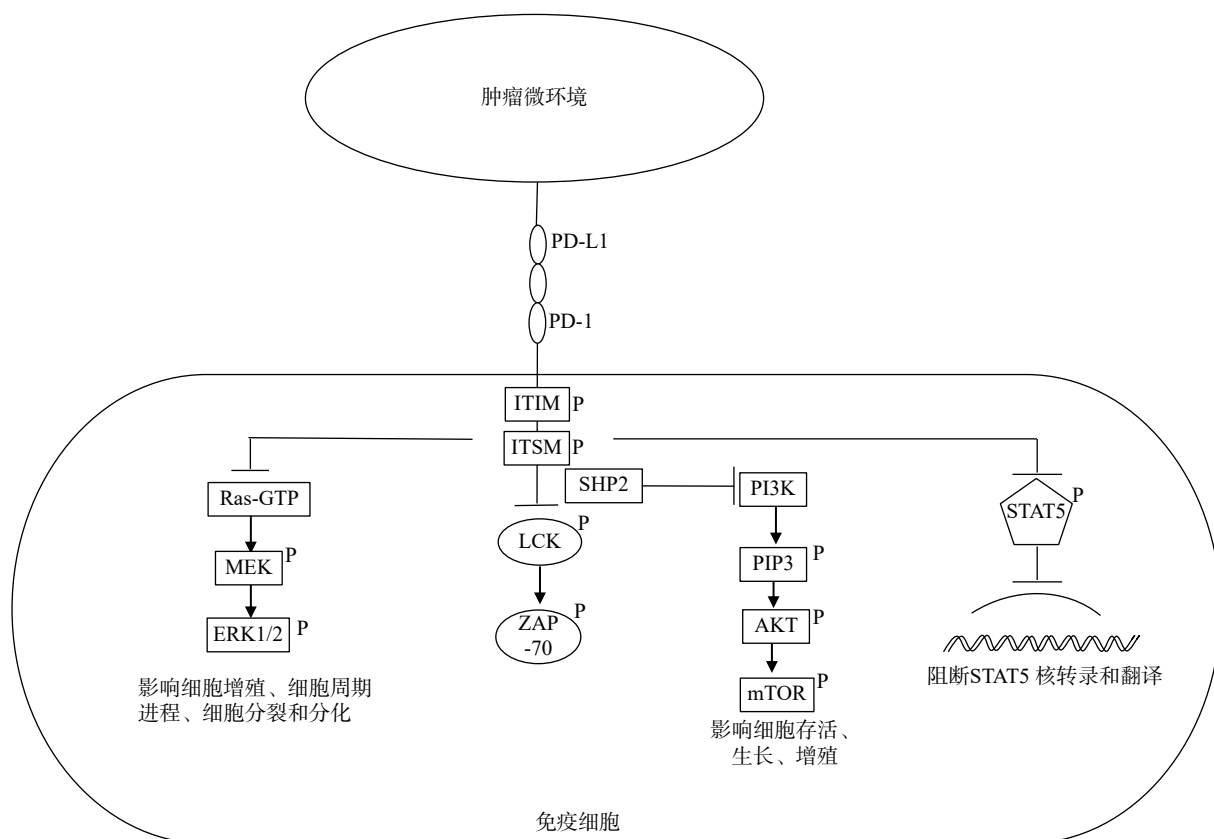


图 1 PD-1/PD-L1 对免疫细胞主要信号通路影响

PD-1 转录的功能, 转录因子 T-bet 代替它行使抑制 PD-1 转录的职能^[12]。

研究表明, 在小鼠卵巢癌模型中, IFN- γ 能够增加肿瘤 PD-L1 的表达并且促进肿瘤的生长。当干扰素- γ 受体 1 (IFNGR1) 缺失时, 肿瘤细胞中 PD-L1 的表达水平也得到抑制。后续研究发现, IFN- γ 通过 IFN- γ -JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1 轴来调控 PD-L1 的表达。JAK1、JAK2、STAT1 和干扰素调节因子 (IRF1) 沉默, 均可以显著抑制 PD-L1 的表达^[13]。在 TME 中多种致癌转录因子如 MYC、STAT3、缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)、缺氧诱导因子 2 α (HIF2 α)、c-JUN、NF- κ B 以及 NF- κ B p65 蛋白 (RelA) 可以直接影响 PD-L1 的表达。因此, 如何抑制肿瘤微环境中 PD-1/PD-L1 的表达成为肿瘤免疫治疗一个重要的突破点。

2 多酚类

多酚是一类包含 40 多种化学结构的化合物, 广泛存在于自然界和人们的日常生活中。我们日常食用的茶叶、葡萄酒、蔬菜、水果等物质中就富含多酚类化合物。据报道, 多酚类物质具有抗炎、抗氧化、增强机体免疫力、抑制细菌以及癌细胞生长等广泛的生物学活性。研究表明, 酚类化合物对人们的心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、肥胖和糖尿病都有预防作用。多酚的化学结构中至少含有一个芳香环, 并且根据不同的芳香环数目可分为黄酮类和非黄酮类化合物^[14]。黄酮类化合物具有 C6-C3-C6 的主链结构, 可分为黄酮类、黄酮醇、双氢黄酮类、花青素等。非黄酮类化合物含有一个或多个酚环的化合物, 包括酚酸、木酚素、二苯乙烯、姜黄素等 (如图 2)。许多的黄酮类和非黄酮类化合物可以通过调节免疫细胞、细胞因子的产生以及肿瘤细胞内在机制起到调控肿瘤免疫微环境的作用^[15]。

2.1 黄酮类

2.1.1 芹菜素

芹菜素 (apigenin) 大量存在于蔬菜、水果、豆类和茶叶中, 具有清除自由基、抗病毒、抗炎、抑制癌细胞生长等多种生物学功能。研究表明, 芹菜素通过下调 IFN- γ 诱导人乳腺癌细胞中的 STAT1 激活, 从而抑制 PD-L1 的表达和增强 T 细胞增殖^[16]。芹菜素也可以抑制黑色素瘤细胞中 STAT1 的激活, 显著下调 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达。体内实验表明, 芹菜素能够显著抑制 A357 黑色素瘤异种移植瘤的生长, 增强 T 细胞向肿瘤组织浸润, 抑制人

外周血成熟树突状细胞中 PD-L1 的表达^[17]。由此可见, 芹菜素可以通过下调 PD-L1 的表达起到抑制肿瘤生长, 增强和恢复肿瘤浸润的免疫细胞的功能。

2.1.2 花色素苷

花色素苷 (anthocyanin) 是苯并吡喃的衍生物, 广泛存在于绝大多数陆生植物的液泡中, 是水溶性黄酮类色素中重要的一种。其已经被证明具有抗氧化、抗炎、抗衰老、抗肥胖以及抗癌功能。有研究表明, 花色素苷及其代谢产物可以显著抑制 PD-1、PD-L1 的表达, 激活肿瘤微环境中的免疫应答并抑制结直肠癌的进展^[18]。肠道微生物可以提高免疫检查点抑制剂的治疗效果, 目前有研究报道在小鼠 MC38 结肠癌模型中, 使用壳聚糖和低分子柑橘果胶的越桔花色素苷组合, 可以起到调节肠道微生物群和阻断 PD-L1 的作用。结果还显示, 越桔花色素苷组合可以增加小鼠粪便中丁酸盐的浓度和比例, 增强肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞的浸润^[19]。还有类似的研究发现, 在结肠癌小鼠模型中, 口服越桔花色素苷提取物可以显著增强抗 PD-L1 抗体的作用。这主要是由于花青素处理组的细菌多样性显著增加, 小鼠粪便中具有免疫调节能力的梭状芽胞杆菌和约氏乳杆菌的数量也得到显著增加。这些研究都表明花色素苷可以通过改变肠道菌群协助 ICIs 发挥抗肿瘤的作用^[20]。

2.1.3 表没食子茶素没食子酸酯

表没食子茶素没食子酸酯 (EGCG), 是茶多酚中最有效的活性成分, 属于儿茶素类化合物。EGCG 具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用^[21]。有研究报道, 在非小细胞肺癌中, EGCG 能够抑制 IFN- γ 和表皮生长因子 (EGF) 诱导的 PD-L1 的表达。EGCG 和绿茶提取物能够抑制 A549 人肺癌细胞中 JAK2/STAT1 信号通路, 从而减少由 IFN- γ 诱导的 PD-L1 mRNA 以及蛋白质的表达水平; 同时通过抑制 EGF 受体/AKT 信号通路, 使 EGF 诱导的 PD-L1 的表达降低。在腹腔注射 4-甲基亚硝胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮 (NNK) 诱导的小鼠肺癌模型中, 小鼠的饮用水中加入 0.3% 的绿茶提取物, 可以降低每只小鼠的平均肿瘤数目和 70% PD-L1 的阳性细胞率。在 F10-OVA 黑色素瘤细胞和肿瘤特异性 CD3⁺T 细胞共培养模型中, EGCG 能够使 F10-OVA 细胞的 PD-L1 mRNA 的表达降低, 并且可以恢复肿瘤特异性 CD3⁺T 细胞 IL-2 mRNA 的表达^[22]。这些结果表明, EGCG 是 PD-L1 的有效抑制剂, 具有抑制 EGFR/Akt 和 IFNR/JAK2/STAT1 通路的潜力。

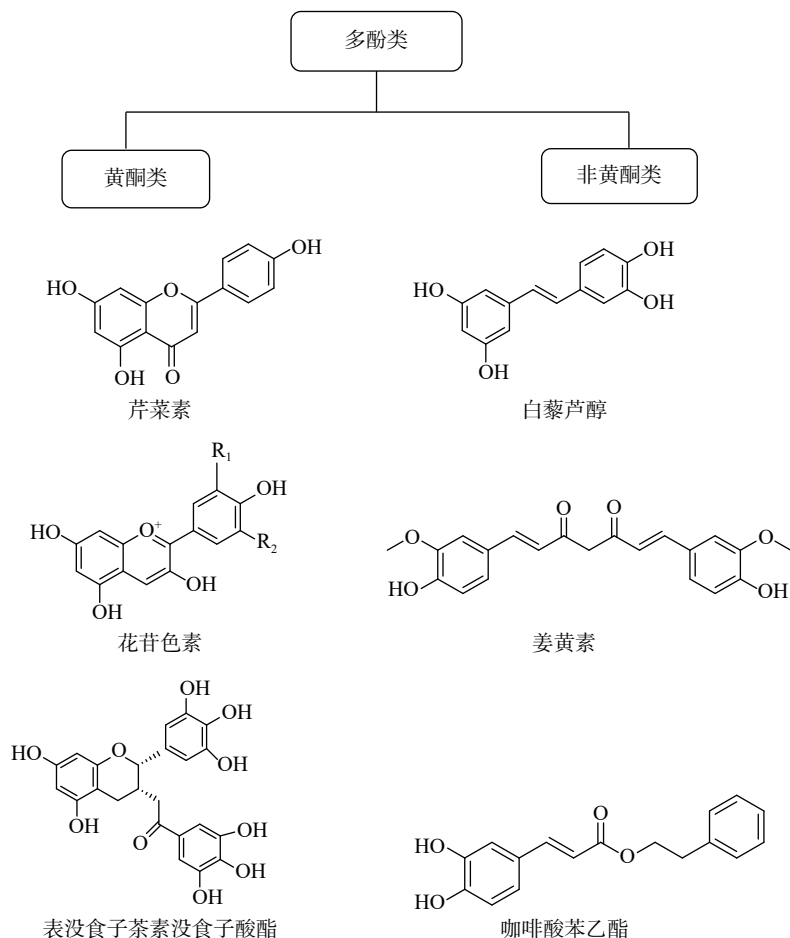


图 2 多酚类代表性化合物

2.2 非黄酮类

2.2.1 姜黄素

姜黄素(curcumin)是一种从姜科植物姜黄的根茎中提取到的黄色色素。具有抗氧化、抗炎、抗凝、降脂、抗动脉粥样硬化、抗衰老及抑制肿瘤生长等生物活性^[23]。近年来的研究表明,姜黄素对多种疾病都有疗效,其中抗肿瘤的作用最为广泛。最近有研究发现,姜黄素通过抑制舌鳞状细胞癌中 STAT3 通路介导的 PD-L1 表达,减少调节性 T 细胞(Tregs)和骨髓源性抑制细胞(MDSCs)的招募,部分逆转了免疫抑制^[24],很有可能是潜在的肿瘤免疫治疗药物。还有文献报道,姜黄素通过下调小鼠结肠癌中 NF- κ B 和 STAT3 信号通路促进肿瘤抗原特异性 CD8⁺T 细胞的产生,并增强树突状细胞(DCs)对 T 细胞激活^[25]。尽管越来越多的证据证明姜黄素可能具有免疫调节作用,但目前仍然缺乏全面的机制研究和临床试验,因此在应用于临床之前还需要进行更深入的探讨。

2.2.2 白藜芦醇

白藜芦醇(RSV)又称 (E)-3, 5, 4'-三羟基二苯乙

烯,1993 年在白藜芦的根茎中被首次发现。白藜芦醇是天然的抗氧化剂,具有清除自由基、抑制血小板非正常凝集、抗动脉粥样硬化、抗菌、抗炎、抗癌等生物活性。此外,RSV 对免疫系统也有调节作用^[26]。有大量的研究表明,RSV 在各种类型的癌症中以直接或间接的方式调控肿瘤细胞和免疫细胞之间的联系,从而影响肿瘤微环境中的免疫应答。PD-L1 是 I 型跨膜糖蛋白,糖基化的状态对 PD-L1 蛋白的稳定性和功能起着重要作用。此前有文献报道,RSV 在卵巢癌细胞中通过激活糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)抑制己糖胺生物的合成,阻断蛋白的糖基化^[27]。最近,有研究发现 RSV 可以作为 α -葡萄糖苷酶或 α -甘露糖苷酶的直接抑制剂,破坏乳腺癌细胞中 PD-L1 的糖链修饰,促进 PD-L1 异常糖基化,最终阻碍 PD-L1 镶嵌到癌细胞膜。综上所述,RSV 对 PD-L1 糖基化和二聚化的调节,可增强 T 细胞对癌细胞的杀伤活性^[28]。还有研究报道,使用 RSV 治疗可以逆转口腔癌中甲状腺素的作用,减少 PD-L1 的表达和核积累^[29]。不仅如此,RSV 还可以诱导人和小鼠卵巢癌细胞免疫原

性死亡。小鼠腹腔注射卵巢癌细胞,细胞经 RSV 预处理后,可以显著抑制随后接种的异种移植瘤的生长。直接使用 RSV 治疗也可以抑制肿瘤的发展,并且经过 RSV 治疗后的移植瘤中成熟树突状细胞以及细胞毒性 T 细胞数量增加,转化生长因子 β (TGF- β)的分泌减少,白介素 12p7(IL12p7)和 IFN- γ 的分泌增加。与 PD-L1 抗体联合使用可提升其抗肿瘤作用^[30]。关于 RSV 在肿瘤免疫中的更多机制还有待研究和发现。

2.2.3 咖啡酸苯乙酯

咖啡酸苯乙酯(CAPE)是蜂胶中的主要成分之一,是一种含有儿茶酚结构的强氧化剂。免疫学研究表明,CAPE 可以显著抑制丝裂原诱导的 T 细胞增殖、淋巴因子的产生以及 NF- κ B 的活化。有文献发现,EB 病毒(EBV)感染鼻咽癌细胞后,分别通过潜伏膜蛋白 1(LMP1)和 IFN- γ 途径诱导 PD-L1 的表达。使用 NF- κ B 抑制剂 CAPE 治疗后,EBV 阳性鼻咽癌细胞株和过表达 LMP1 的正常鼻咽癌细胞株中 PD-L1 的表达显著降低^[31]。结果表明,CAPE 通过抑制 NF- κ B 通路下调 LMP1 诱导的 PD-L1 的表达,说明 CAPE 是有潜力的免疫检查点抑制剂。

3 萜烯

萜烯是一系列萜类化合物的总称,分子式为异戊二烯的整数倍的烯烃类化合物。根据异戊二烯的数目,萜烯可以分为单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜、四萜、多聚萜等组成(如图 3)。萜烯普遍存在于植物体和海洋生物体中,具有广泛的生物活性,包括降血糖、降血压、抗炎、抗病毒和抗肿瘤等^[32]。

3.1 番茄红素

番茄红素(lycopene)是一种亮红色的类胡萝卜素(四萜),天然存在于红色和粉色的水果和蔬菜中,如西红柿。研究表明,番茄红素不仅具有抗癌抑癌的功能,而且在预防心血管疾病、动脉粥样硬化、增强机体免疫力以及延缓衰老等方面都有显著作用^[33]。近期有研究表明,在 Lewis 肺癌小鼠模型中,番茄红素联合 PD-1 抗体使用可以显著降低肿瘤的体积和重量。此外,番茄红素还可以协助 PD-1 抗体提高荷瘤小鼠 IL-1 和 IFN- γ 的表达水平,降低 IL-4 和 IL-10 的表达水平;并且番茄红素可以通过激活 JAK2/STAT3 信号通路和抑制 AKT 磷酸化,降低 IFN- γ 诱导的肺癌细胞 PD-L1 的表达^[34]。研究结果提示,番茄红素在高表达 PD-L1 和 IFN-

γ 的肿瘤患者中可能发挥重要作用,其机制是通过激活 JAK2 信号通路来抑制 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达,这与往常的作用机制不同,需要进一步的研究来确定番茄红素的作用方式。

3.2 隐丹参酮

隐丹参酮(cryptotanshinone)又称隐丹参醌,是一种从丹参根中提取的醌类二萜化合物,具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤等广泛的生物活性。有研究发现隐丹参酮不仅能抑制肺癌细胞增殖,还能促进抗肿瘤免疫。在小鼠 Hep1-6 肝癌模型中,隐丹参酮可以显著抑制小鼠肿瘤的生长,并且其与 PD-L1 抗体联合使用可以诱导长期抗 Hep1-6 的特异性免疫,达到完全治愈荷瘤小鼠的作用。隐丹参酮治疗的 Hep1-6 小鼠的免疫图谱显示,隐丹参酮可以激活肿瘤浸润的巨噬细胞和树突状细胞,诱导抗肿瘤 T 细胞应答,促进肿瘤组织中效应 CD8 T 细胞、记忆 CD8 T 细胞的浸润^[35]。因此,隐丹参酮与 PD-L1 的联合使用可以促进 CD8 T 细胞毒作用并且诱导肿瘤特异性免疫,为人类肝细胞癌提供了一种有效的免疫治疗方案。

3.3 雷公藤甲素

雷公藤甲素(triptolide)又称雷公藤内酯,是从中药雷公藤的根、叶、花和果实中提取的一种环氧二萜内酯化合物,是雷公藤提取物的主要活性成分之一。体内外研究表明,雷公藤甲素对乳腺癌、胰腺癌、肺癌等多种癌症都具有良好的抗肿瘤活性^[36]。已有大量的研究报道,在多种癌细胞中,雷公藤甲素可以有效调节 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达。比如,Liang 等发现雷公藤甲素可以抑制乳腺癌细胞株中 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达^[37];Zhang 等证实雷公藤甲素不仅可以抑制 IFN- γ 诱导的胶质瘤细胞 PD-L1 的表达,还能逆转胶质瘤细胞诱导的 CD4+T 细胞的抑制作用^[38];Kuo 等报道雷公藤甲素能够减少口腔癌细胞中 IFN- γ 的分泌,抑制 IFN- γ 相关的 JAK2-STAT1 信号通路,降低 PD-L1 的表达和抑制肿瘤的生长^[39]。综上所述,在多种癌症中,雷公藤甲素与 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达存在相关性,提示雷公藤甲素在肿瘤免疫治疗中具有不可估量的潜力。

3.4 皂苷

皂苷(saponins)是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,主要存在于陆地高等植物中,包括人参、远志、桔梗、柴胡等。它们的主要特征是溶血活性和起泡性^[40]。人参皂苷是从中药人参中提取的一种三萜皂苷。最近有研究发现 12 种人参

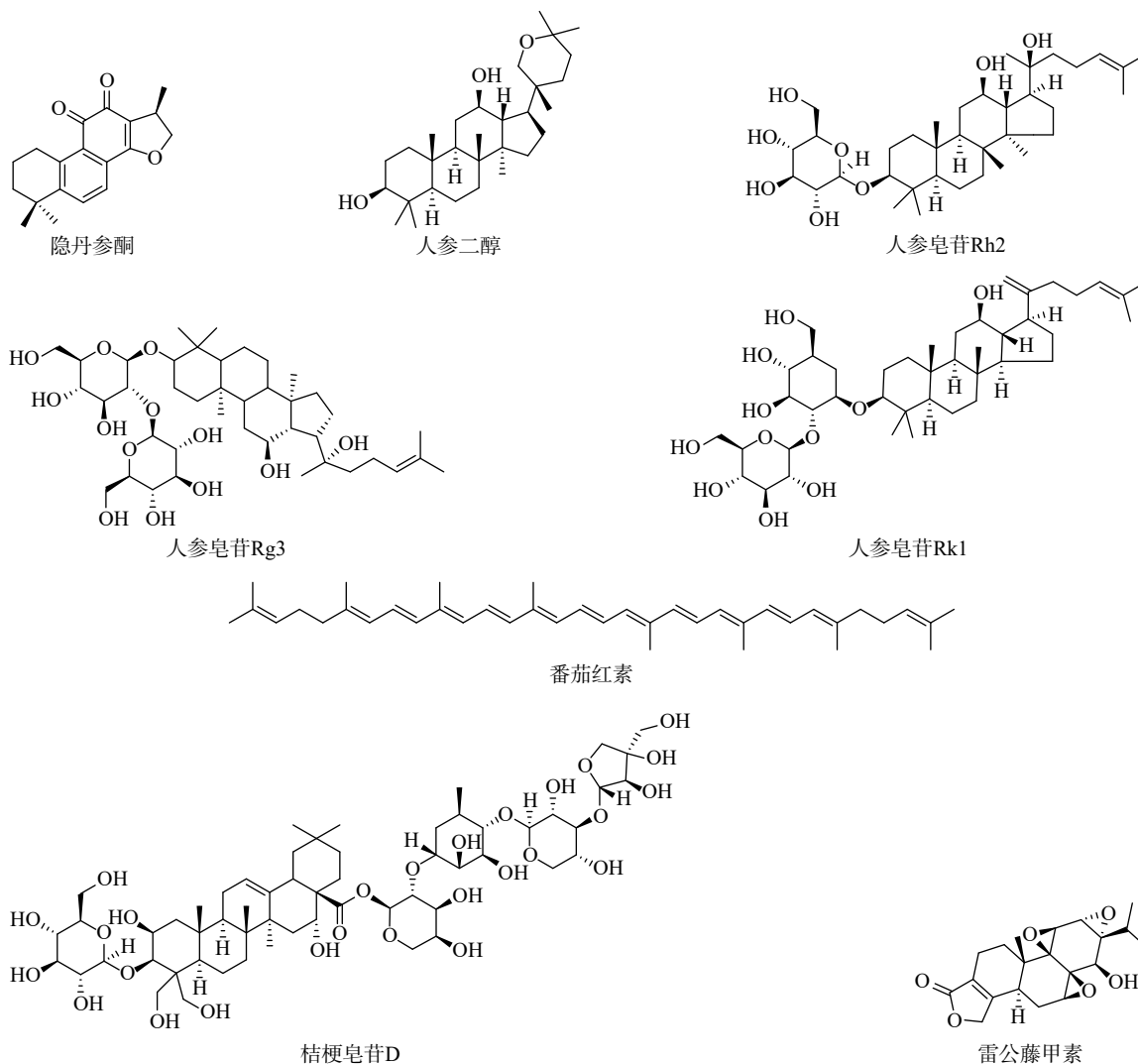


图3 萜烯类代表性化合物

皂苷中有 8 种人参皂苷在最大浓度($1\mu\text{mol/L}$)时对 PD-1/PD-L1 相互作用的抑制率达到 35%, 其中 Rg3 和化合物 K 的抑制作用最强^[41]。此外, 还有研究报道人参皂苷 Rg3 通过抑制 PD-L1、AKT 和 NF- κ B p65, 诱导对顺铂耐药的人肺癌细胞株(A549)的凋亡^[42]。人参皂苷 Rk1 通过抑制肺癌细胞(A549)中 NF- κ B 和 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)诱导细胞凋亡并且抑制 PD-L1 表达^[43]。人参二醇是人参根中提取的三萜皂苷元单体化合物。研究发现人参二醇通过抑制结肠癌细胞中低氧诱导因子(HIF)-1 α 的合成以及 STAT3 的激活, 抑制 PD-L1 的表达和肿瘤细胞的增殖^[44]。综上所述, 皂苷在肿瘤免疫中的作用是不容忽视的。

4 总结

近年来, 肿瘤免疫治疗在实验室研究和临床应用中蓬勃发展, 已逐渐替代传统癌症治疗方法。其中 PD-1/PD-L1 作为最具潜力的免疫检查点一直备

受关注, 如何更加有效的抑制 PD-1/PD-L1 已成为肿瘤免疫治疗热点。然而, 目前市面上的 PD-1/PD-L1 抑制剂均为大分子单抗类生物制剂, 此类制剂存在对组织和肿瘤的渗透性差、免疫原性强、价格昂贵等缺点。新型的小分子药物以吸收快、副作用小、免疫原性低等优势, 已成为 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的新的研究方向。中药作为中国传统中医文化的宝藏, 是我国劳动人民通过长期的生活实践和医疗实践取得的成果。近年来研究发现, 许多中药活性小分子具有抗肿瘤作用, 但其具体的作用机制还需要进行深入探讨。

本文介绍了免疫共抑制分子 PD-1/PD-L1 的分子作用机制和常见的中药活性小分子及其在肿瘤免疫中的作用。由于 PD-1/PD-L1 主要通过抑制 PI3K-AKT 和 Ras-MEK-ERK 信号通路的激活, 从而抑制 T 细胞生长和增殖, 使得肿瘤细胞逃逸于细胞免疫; PD-1/PD-L1 还可通过抑制 ILC-2s 中 STAT5 的核转录和翻译影响 ILC-2s 的增殖, 减弱机体对

肿瘤细胞的免疫防御能力。然而,研究发现很多中药活性小分子与 PD-1/PD-L1 的表达及功能密切相关,它们不仅可调控 STAT 以及 NF- κ B 等信号通路来抑制 PD-1/PD-L1 的表达;还可调节肠道菌群,丰富菌群多样性来抑制 PD-1/PD-L1 的作用。此外,中药活性小分子还可影响 PD-1/PD-L1 的翻译后修饰与亚细胞定位。例如,通过破坏 PD-L1 的糖基化修饰和二聚化阻碍其转运到癌细胞膜表面,从而改善肿瘤微环境中的免疫抑制。尽管如此,仍然还有许多中药活性小分子的作用机制没有完全地阐明,需要进一步的研究和探索。

【参考文献】

- [1] TANG J, YU J X, HUBBARD-LUCEY V M, et al. Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 854-855.
- [2] CHIN M H W, GENTLEMAN E, COPPENS M O, et al. Re-thinking cancer immunotherapy by embracing and engineering complexity[J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(10): 1054-1065.
- [3] GIANNONE G, GHISONI E, GENTA S, et al. Immuno-metabolism and microenvironment in cancer: key players for immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4414.
- [4] PATSOUKIS N, BROWN J, PETKOVA V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(230): ra46.
- [5] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [6] TAYLOR S, HUANG Y F, MALLETT G, et al. PD-1 regulates KLRG1⁺ group 2 innate lymphoid cells[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1663-1678.
- [7] OESTREICH K J, YOON H, AHMED R, et al. NFATc1 regulates PD-1 expression upon T cell activation[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 4832-4839.
- [8] MATHIEU M, COTTA-GRAND N, DAUDELIN J F, et al. Notch signaling regulates PD-1 expression during CD8(+) T-cell activation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1): 82-88.
- [9] AUSTIN J W, LU P Y, MAJUMDER P, et al. STAT3, STAT4, NFATc1, and CTCF regulate PD-1 through multiple novel regulatory regions in murine T cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(10): 4876-4886.
- [10] STARON M M, GRAY S M, MARSHALL H D, et al. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8⁺ T cells during chronic infection[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 802-814.
- [11] BALLY A P R, LU P Y, TANG Y, et al. NF- κ B regulates PD-1 expression in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4545-4554.
- [12] KAO C, OESTREICH K J, PALEY M A, et al. Transcription factor T-bet represses expression of the inhibitory receptor PD-1 and sustains virus-specific CD8⁺ T cell responses during chronic infection[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(7): 663-671.
- [13] GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, MORENO B H, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1189-1201.
- [14] ABBASZADEH H, KEIKHAEI B, MOTTAGHI S. A review of molecular mechanisms involved in anticancer and antiangiogenic effects of natural polyphenolic compounds[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(8): 2002-2014.
- [15] COSTEA T, VLAD O C, MICLEA L C, et al. Alleviation of multidrug resistance by flavonoid and non-flavonoid compounds in breast, lung, colorectal and prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 401.
- [16] COOMBS M R P, HARRISON M E, HOSKIN D W. Apigenin inhibits the inducible expression of programmed death ligand 1 by human and mouse mammary carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 424-433.
- [17] XU L, ZHANG Y, TIAN K, et al. Apigenin suppresses PD-L1 expression in melanoma and host dendritic cells to elicit synergistic therapeutic effects[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 261.
- [18] MAZEWSKI C, KIM M S, GONZALEZ DE MEJIA E. Anthocyanins, delphinidin-3-O-glucoside and cyanidin-3-O-glucoside, inhibit immune checkpoints in human colorectal cancer cells in vitro and in silico[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11560.
- [19] LIU X R, WANG L Y, JING N, et al. Biostimulating gut microbiome with bilberry anthocyanin combo to enhance anti-PD-L1 efficiency against murine colon cancer[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 175.
- [20] WANG L Y, JIANG G Q, JING N, et al. Bilberry anthocyanin extracts enhance anti-PD-L1 efficiency by modulating gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3180-3190.
- [21] DU G J, ZHANG Z Y, WEN X D, et al. Epigallocatechin Gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea[J]. *Nutrients*, 2012, 4(11): 1679-1691.
- [22] RAWANGKAN A, WONGSIRISIN P, NAMIKI K, et al. Green tea catechin is an alternative immune checkpoint inhibitor that inhibits PD-L1 expression and lung tumor growth[J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2071.
- [23] TOMEH M A, HADIANAMREI R, ZHAO X B. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1033.
- [24] 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.
- [25] ALVAREZ M, SIMONETTA F, BAKER J, et al. Indirect impact of PD-1/PD-L1 blockade on a murine model of NK cell exhaustion[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 7.
- [26] MALAGUARNERA L. Influence of resveratrol on the immune response[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 946.

- [51] RUSSELL R R 3rd, LI J, COVEN D L, et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(4): 495-503.
- [52] SUN J, ZHANG K, XIONG W J, et al. Clinical effects of a

standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 201.

[收稿日期] 2022-05-23 [修回日期] 2023-04-04
[本文编辑] 李春德

(上接第 283 页)

- [27] GWAK H, KIM S, DHANASEKARAN D N, et al. Resveratrol triggers ER stress-mediated apoptosis by disrupting N-linked glycosylation of proteins in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 347-353.
- [28] VERDURA S, CUYÀS E, CORTADA E, et al. Resveratrol targets PD-L1 glycosylation and dimerization to enhance antitumor T-cell immunity[J]. *Aging*, 2020, 12(1): 8-34.
- [29] LIN C C, CHIN Y T, SHIH Y J, et al. Resveratrol antagonizes thyroid hormone-induced expression of checkpoint and proliferative genes in oral cancer cells[J]. *J Dent Sci*, 2019, 14(3): 255-262.
- [30] ZHANG Y K, YANG S F, YANG Y, et al. Resveratrol induces immunogenic cell death of human and murine ovarian carcinoma cells[J]. *Infect Agents Cancer*, 2019, 14(1): 27.
- [31] FANG W F, ZHANG J W, HONG S D, et al. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12189-12202.
- [32] QIN Y, QUAN H F, ZHOU X R, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Dictamnus dasycarpus*: a review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(12): 1571-1591.
- [33] KIM M J, KIM H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis[J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20(2): 92-96.
- [34] JIANG X F, WU H, ZHAO W, et al. Lycopene improves the efficiency of anti-PD-L1 therapy via activating IFN signaling of lung cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 68.
- [35] HAN Z, LIU S, LIN H S, et al. Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1073-1085.

- [36] GUO Y K, JI W, LU Y Y, et al. Triptolide reduces salivary gland damage in a non-obese diabetic mice model of Sjögren's syndrome via JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 68(2): 131-138.
- [37] LIANG M, FU J. Triptolide inhibits interferon-gamma-induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2008, 270(2): 337-341.
- [38] ZHANG L, YU J S. Triptolide reverses helper T cell inhibition and down-regulates IFN- γ induced PD-L1 expression in glioma cell lines[J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(3): 429-436.
- [39] KUO C S, YANG C Y, LIN C K, et al. Triptolide suppresses oral cancer cell PD-L1 expression in the interferon- γ -modulated microenvironment *in vitro*, *in vivo*, and in clinical patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111057.
- [40] LEE J, HAN Y, WANG W Y, et al. Phytochemicals in cancer immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1107.
- [41] YIM N H, KIM Y S, CHUNG H S. Inhibition of programmed death receptor-1/programmed death ligand-1 interactions by ginsenoside metabolites[J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2068.
- [42] JIANG Z S, YANG Y F, YANG Y L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 378-383.
- [43] HU M L, YANG J, QU L L, et al. Ginsenoside Rk1 induces apoptosis and downregulates the expression of PD-L1 by targeting the NF- κ B pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 456-471.
- [44] WANG Z, LI M Y, ZHANG Z H, et al. Panaxadiol inhibits programmed cell death-ligand 1 expression and tumour proliferation via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3 in human colon cancer cells[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104727.
- [收稿日期] 2022-08-19 [修回日期] 2023-03-12
[本文编辑] 李睿旻