

Tim-3 与胃癌肿瘤相关巨噬细胞的关系及艾灸调节作用的研究进展

徐静¹, 黄艳^{1,2}, 吴璐¹, 李昆珊², 顾沐恩², 马喆², 刘雅楠², 郑寒丹², 黄儒德², 刘慧荣^{1,2}, 李璟¹, 吴焕淦^{1,2}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 2. 上海市针灸经络研究所, 上海 200030; 3. 上海市气功研究所, 上海 200030)

【摘要】胃癌是全球常见的恶性肿瘤, 中国胃癌的发病率、死亡率均高于全球其他国家。艾灸辅助治疗胃癌能够改善其临床症状, 提高患者生存质量。T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白-3(Tim-3)在炎症和肿瘤的免疫调节中起重要作用, Tim-3 在肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中高表达, 能诱导 TAMs 向 M2 型极化并促进胃癌的发生发展, 调控 Tim-3 表达水平, 可通过影响 TAMs 的极化状态, 抑制肿瘤的进展。艾灸有调整胃癌患者免疫力的作用, 或能通过 Tim-3 调节 TAMs 的极化, 以阻遏胃癌的发生、发展。

【关键词】 针灸疗法; 灸法; 胃癌; 肿瘤相关巨噬细胞; T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白-3; 综述

【中图分类号】 R246.5 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1109

胃癌的发病与幽门螺旋杆菌^[1]、EB 病毒^[2]、遗传因素^[3](CDH1、CTNNA1 等胃癌相关基因变异)和环境因素^[4](高盐、低果蔬饮食, 吸烟)有关, 目前研究机制聚焦于胃细菌微生物群^[5]、细胞外基质^[6]、microRNA^[7]等对胃癌的作用。其中, T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin-domain containing molecule 3, Tim-3)在胃癌的发生发展中十分重要^[8], 调控 Tim-3 在肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)上的表达, 使 TAMs 由 M2 向 M1 型极化, 有望成为肿瘤免疫治疗的新方向^[9-11]。目前胃癌的西医疗法主要依赖于外科手术, 术后行放疗、化疗、分子靶向治疗, 给患者带来了巨大的经济负担, 严重影响其生活质量。中医艾灸疗法对胃癌有抑瘤、延长生存期、提高生活质量和减轻化疗不良反应等作用, 是一种有效的治疗手段^[12]。艾灸可激活巨噬细胞功能, 提升巨噬细胞的吞噬能力及细胞毒作

用, 增加肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)等 M1 型巨噬细胞相关促炎抗肿瘤因子的分泌, 发挥巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬、清除作用, 或通过免疫检查点分子 Tim-3 对巨噬细胞极化产生影响, 发挥艾灸抗炎免疫、抗肿瘤的作用。本文对抑制性免疫检查点分子 Tim-3 在胃癌患者 TAMs 极化调控作用以及艾灸治疗胃癌的效应机制进行探讨, 现报道如下。

1 Tim-3 对胃癌患者 TAMs 极化调控作用

1.1 TAMs 极化影响胃癌肿瘤的发生、发展

TAMs 大量存在于肿瘤间质细胞中, 可分泌多种免疫抑制介质以促进肿瘤的生长和迁移^[13]。在肿瘤及肿瘤相关间质细胞分泌的多种信号(CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL12、CXCL8、CSF-1、EMAP2、MMP-9、MMP-12)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2015CB554500); 国家自然科学基金面上项目(81674071); 上海中医药事业发展三年行动计划项目[Zy(2018-2020)-CCCX-2004-01]; 上海市卫生计生委科研课题青年项目(20174Y0082)

作者简介: 徐静(1992—), 女, 2019 级博士生, Email:sallevia1017@163.com

通信作者: 吴焕淦(1956—), 男, 教授, 博士生导师, Email:wuhuan@126.com

李璟(1968—), 女, 主任医师, 博士生导师, Email:1971921250@qq.com

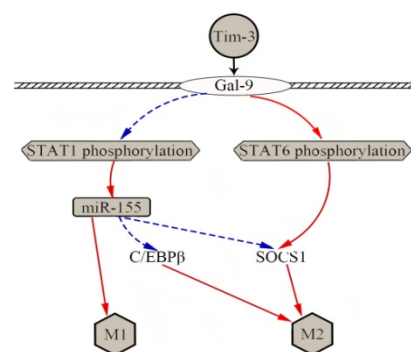
的诱导下,血液中的单核细胞被招募到肿瘤组织中,并在肿瘤微环境中的细胞因子作用下极化成为两种不同类型的 TAMs^[14-15]。M1 型经典活化巨噬细胞和 M2 型替代活化巨噬细胞的生物学功能近乎拮抗^[11,16]。M1 型 TAMs 能释放 NO、ROS 等肿瘤杀伤因子直接消灭肿瘤细胞^[17],分泌 IL-1、IL-12、TNF- α 等促炎因子刺激炎症反应,高表达 MHC I、MHC II 发挥抗原提呈作用,对抗肿瘤免疫逃逸^[18]。M2 型巨噬细胞分泌 VEGF、PDGF、MMP、TGF- β 等促血管生成因子促进肿瘤组织血管新生,高表达 IL-10 诱导 Th2 型免疫反应以促进肿瘤免疫逃逸^[19-20]。TAMs 极化对慢性胃炎向胃癌发展有重要作用。M1 型巨噬细胞在慢性胃炎的炎症部位聚集,通过两条途径促使慢性胃炎向胃癌发展,①分泌 TNF- α 通过 Wnt 信号通路促进胃上皮组织恶变^[21],②分泌 iNOS 促使 p53 等抑癌基因突变,影响其表达,促进胃癌发展^[22]。M2 型 TAMs 数量在进展期胃癌中显著增高,诱导 ki67、MVD 的高表达,促进肿瘤细胞增殖与血管新生,与预后呈负相关^[23-24]。

进展期胃癌中,肿瘤微环境释放的细胞因子能驯化 TAMs 向 M2 型极化,TAMs 通过多种途径抑制机体免疫,加速胃癌进展。①分泌 TGF- β 、IL-10 等抑炎症因子,抑制细胞表面 MHC II 类分子表达,减弱抗原提呈力,降低细胞毒作用。②分泌 B7-H4^[25]、可溶性 FasL^[26]、趋化因子 CCL22^[27-28]、刺激细胞凋亡蛋白酶-3 活化^[29],抑制 CD4 + T 细胞活化、诱导 CD8 + T 细胞凋亡、募集 Treg 细胞进入肿瘤组织,抑制 T 细胞介导的免疫反应。鉴于 M1、M2 型巨噬细胞近乎拮抗的生物学功能,有效调控 M2 型 TAMs 向 M1 型极化,是恢复巨噬细胞自身介导细胞毒作用,增强其抗原提呈能力,改善机体免疫抑制状态的关键。

1.2 Tim-3 调控胃癌巨噬细胞极化的相关机制

抑制性免疫检查点分子 Tim-3 在免疫调节中起重要作用。Tim3 是 Tim 家族中的重要成员,最初被作为区分 Th1 和 Th2 的特异性表面分子^[30],能诱导 T 细胞凋亡,抑制 Th1、Th17 细胞功能,促进 Th1 细胞凋亡,负性调节机体免疫^[31]。深入研究发现,Tim3 还参与巨噬细胞极化的调控,其高表达会促使巨噬细胞向 M2 型极化,抑制炎症因子的分泌。Tim-3 在 M2 型巨噬细胞上的表达水平远高于 M1,且过表达 Tim-3 能降低 M1 型巨噬细胞的免疫应答,减弱炎症症状,而抑制 Tim-3 表达则会激活巨噬细胞的促炎功能,加重炎症症状^[9,32-33]。Tim-3

高表达于多种恶性肿瘤的 TAMs 中, Tim-3⁺ TAMs 的浸润程度和极化状态,与肿瘤的发生和迁移高度相关^[34-35]。研究发现,肝癌、结肠癌中 Tim-3 过表达能诱导 TAMs 的 M2 型极化,伴随 M2 型 TAMs 相关分子 Arg-1、CD206、IL-10 的高表达及 M1 型相关分子 TNF- α 的低表达,抑制机体免疫功能,促进肿瘤生长,抑制 Tim-3 表达能调控 M2 型 TAMs 向 M1 型极化,免疫抑制分子表达下降,从而抑制肿瘤生长^[36-37]。STATs 家族在巨噬细胞极化调控中起重要作用。STAT1 参与 M1 型极化调控, STAT6 参与 M2 型极化^[38-39]。Tim-3 可影响以上这些因子的表达,形成巨噬细胞极性调控的信号通路。① Tim-3/STAT6,在肿瘤微环境中 IL-3、IL-4 分别与它们的受体结合,激活 STAT6 磷酸化,导致 STAT6 移位至细胞核,激活 M2 巨噬细胞特异性靶基因的转录,例如 CD206、Arg-1 等^[40]。阻断 Tim-3 可使巨噬细胞中 STAT-6 磷酸化水平显著降低,伴随 M2 型巨噬细胞减少,Arg-1、CD206 表达降低,有效抑制巨噬细胞 M2 极化^[36]。② Tim-3/STAT1/miR-155, STAT1 可上调 microRNA miR-155 的表达^[41], miR-155 降解 SOCS1、C/EBP β 等目的蛋白 mRNA,降低 SOCS1、C/EBP β 的表达水平,SOCS1、C/EBP β 是抑制 M1 极化、促进 M2 极化的关键分子。Tim-3 能招募 STAT1 进入肿瘤组织并与其结合,从而抑制 STAT1 活化及入核,降低 miR-155 的转录水平,进而上调 SOCS1 的表达,导致 Arg-1 和 IL-10 表达增加,促进巨噬细胞的 M2 型极化^[37]。详见图 1。



注:实线为促进,虚线为抑制

图 1 Tim-3 调控肿瘤相关巨噬细胞极化的途径

2 艾灸治疗胃癌的效应及其相关机制

2.1 艾灸治疗胃癌的效应

中医学认为,肿瘤的病理性质属本虚标实,或因邪致虚,最终正虚邪实。癌毒作为一种特殊毒邪,是肿瘤发生的特异致病因素。肿瘤具有损耗正气、酿生痰瘀

的致病特性。痰、毒、瘀等病理产物交融夹杂,导致痰毒内结,气滞湿蕴,瘀血内阻,津液代谢异常,癌病乃成。艾灸对胃癌的辅助治疗效果已得到公认,诸多研究表明艾灸不仅能减缓瘤体生长速度、缩小实体瘤体积,对胃癌术后恢复及缓解放化疗不良反应亦有显著效果。温和灸能提高胃癌患者免疫功能^[41],缓解晚期胃癌患者疼痛^[42],促进胃癌术后胃肠功能恢复,缩短患者排气时间,减少术后并发症,提高患者生活质量^[43-45];抑制荷瘤大鼠瘤体生长,促进肿瘤细胞凋亡,减少血管增生^[46-47]。隔药灸、化脓灸能有效缓解胃癌患者化疗引起的恶心、呕吐、乏力及骨髓抑制症状^[48-50],此外,隔药灸能改善消化道肿瘤术后胃瘫的临床症状,缩短胃管留置时间^[51]。雷火灸可有效缓解胃癌患者化疗后疲乏症状^[52]。麦粒灸能改善胃癌患者化疗后骨髓抑制症状,降低进展期胃癌患者血小板数量、改善患者高凝状态,减轻胃癌患者的临床症状,如疲乏、睡眠困难以及消化系统的恶心呕吐、食欲减退、腹胀、便秘等,对胃癌术后胃瘫综合征亦有显著疗效,在提高患者生活质量、延长生存期方面有重要作用^[53-56]。

2.2 艾灸治疗胃癌的相关机制

艾灸具有“疫苗样效应”,能调节免疫微环境,促进免疫细胞的增殖和活化,参与固有免疫及适应性免疫,从而影响免疫相关细胞因子的分泌,实现脏腑和整体的免疫调节,能有效对抗肿瘤免疫逃逸,发挥抗肿瘤作用。其中,直接灸/麦粒灸因贴于皮肤表面燃烧,热力深透穴位部位,对皮肤产生的灼痛感还可激发人体疼痛反应机制,并通过“创伤-炎症-修复”刺激机体产生异体蛋白,进一步提升机体免疫力,达到治疗肿瘤的目的^[57-58]。

2.2.1 艾灸对巨噬细胞的调节作用

巨噬细胞受肿瘤微环境影响极化为 M2 型,其吞噬能力及细胞毒作用受到抑制,表现为免疫抑制状态。目前尚缺乏艾灸对胃癌相关巨噬细胞极化调节的研究,但在其他类型的肿瘤中,艾灸对于巨噬细胞功能的调节作用已经得到证实。艾灸可提升巨噬细胞的吞噬能力及细胞毒作用,增加 TNF- α 、NO、IL-1 等 M1 型巨噬细胞相关促炎抗肿瘤因子的分泌,发挥巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬、清除作用。饶本强等^[59]对艾灸的抑瘤作用及机制进行初步探索,发现艾灸组的巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均显著高于对照组,表明艾灸可激活巨噬细胞活性,艾灸关元穴对荷瘤小鼠移植瘤的生长

有明显的抑制作用,且艾灸组肿瘤细胞坏死面积更广泛、分化程度更高,表明艾灸组巨噬细胞的吞噬活力增高,机体免疫功能提高,艾灸的抑瘤作用与其能提高机体免疫功能有关。杨志新等^[60-61]发现,小鼠荷瘤后巨噬细胞吞噬功能显著降低,M1 型巨噬细胞相关分子 TNF- α 、NO 的分泌水平显著下降,艾灸干预能显著抑制瘤体生长,能显著提升巨噬细胞吞噬率、吞噬指数及杀伤活性,并提高 TNF- α 、NO 的分泌水平。此外,实验研究表明,艾灸通过增强巨噬细胞吞噬能力改善肿瘤化疗后机体免疫抑制状态。采用环磷酰胺化疗后的小鼠免疫功能受到抑制,艾灸大椎穴对免疫功能低下小鼠的巨噬细胞吞噬功能具有显著的增强作用,改善免疫低下状态,提高小鼠非特异性免疫功能^[62-63]。麦粒灸治疗可显著提升环磷酰胺化疗后小鼠粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 的表达。GM-CSF 能提升巨噬细胞活性,增强其吞噬作用,提高其抗原提呈能力^[64]。艾灸对巨噬细胞的调节作用不仅体现在肿瘤中,研究表明在风湿性关节炎^[65]、腹腔急性感染^[66]及免疫抑制病理状态下^[67],艾灸大椎、中脘等穴可显著增加巨噬细胞的数量、吞噬指数、吞噬率及细胞毒作用且免疫抑制模型动物的效果显著优于正常机体。

2.2.2 艾灸对 M1/M2 型巨噬细胞相关细胞因子的调控作用

艾灸可增强 IL-12、TNF- α 等 M1 相关促炎因子分泌,刺激机体免疫功能。IL-12 可增强 T 细胞介导的免疫应答,发挥免疫调节作用和抗肿瘤效果。麦粒灸可增加 IL-12 在肿瘤化疗患者外周血中的表达^[68]。TNF- α 能直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性,是高效抗肿瘤因子。TNF- α 可降低溶酶体稳定性,促使酶外泄,细胞溶解^[69];能激活磷脂酶 A2,释放超氧化物引起 DNA 断裂^[70];能促进靶细胞糖酵解,降低细胞内 pH 值,扰乱代谢直接杀伤肿瘤细胞^[71]。对胃荷瘤大鼠进行艾灸干预发现,艾灸组大鼠 TNF- α 含量较模型组显著增加,提示艾灸通过增强 TNF- α 的分泌抑制胃癌肿瘤的生长^[72]。M2 型巨噬细胞分泌的 IL-10、VEGF 能促进肿瘤组织血管新生。IL-10 具有免疫抑制作用,是肿瘤免疫逃逸的机制之一。研究发现,胃癌模型大鼠癌组织 IL-10 明显增高,隔姜灸干预后胃癌组织 IL-10 含量较胃癌模型大鼠明显降低,隔姜灸可能通过降低大鼠胃癌组织中 IL-10 含量而达到治疗胃癌的目的^[73]。VEGF

是一类具有高度特异性的癌细胞生成作用细胞因子,能促进肿瘤微小血管的形成和延伸。动物实验发现,胃荷瘤大鼠胃组织中 VEGF 含量显著增加,温和灸足三里能显著降低 VEGF 含量,温和灸可能通过抑制 VEGF 分泌,加速胃癌组织缺血坏死^[74]。

2.2.3 艾灸通过 JAK1/STAT5 途径调控巨噬细胞功能抗肿瘤

艾灸能显著提高胃癌小鼠 JAK1、STAT5 的表达, JAK1/STAT5 通路的激活调控相关基因表达并发挥抗肿瘤作用^[75]。研究表明, STAT5 的活化可促进 miR-155 的转录^[76]。miR-155 是巨噬细胞 M1 型极化的关键因子,推测麦粒灸的抗肿瘤作用或与 M1 型极化有关。

2.2.4 艾灸对 T 细胞的调控作用

对胃癌化疗患者进行艾灸治疗能显著提高患者 CD3 + T 细胞、CD4 + T 细胞含量,下调细胞毒性 CD8 + T 细胞含量,提高 CD4 + T/CD8 + T 比值,抑制淋巴细胞凋亡,提高肿瘤患者的淋巴细胞转化率,改善免疫抑制状态,起到抗肿瘤效果^[77-79]。

2.2.5 艾灸对 NK 细胞及 NLR 的调控作用

NK 细胞对肿瘤细胞具有直接杀伤作用^[80-81],且活化的 NK 细胞具有更显著的肿瘤清除作用^[82-83],因而增强 NK 细胞的含量及其杀伤活性对防治肿瘤具有重要意义。艾灸对胃癌患者 NK 细胞数量具有显著提升作用^[71-72],且在动物实验中得到验证,胃癌荷瘤大鼠模型组比较,艾灸组大鼠干预中、后期体质量,食量增加, NK 细胞数量显著增加,表明艾灸能增加胃癌 SD 大鼠体质量,恢复食量,改善胃癌大鼠状态,其机制可能与 NK 细胞含量增加,细胞免疫增强有关^[47]。中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是胃癌预后的独立相关性的炎性指标。高 NLR 患者的淋巴结转移率、远处转移率高,总生存期短,预后较差^[84-85]。麦粒灸足三里及胃俞能降低进展期胃癌患者 NLR 水平,改善胃癌患者免疫功能,提升生命质量^[86]。

3 讨论

国内外艾灸研究已论证了其辅助治疗胃癌的作用,主要集中在抑瘤作用、调高机体免疫力、改善化疗后骨髓抑制及临床症状,在一定程度上指导了临床艾灸抗肿瘤的实践。艾灸疗法的“疫苗样效应”抗肿瘤机制尚处于探索阶段。艾灸辅助治疗胃癌可提高巨噬细

胞的吞噬能力,这项研究成果初步揭示了艾灸抑制胃癌肿瘤生长的机制。近年来, Tim-3 对肿瘤相关巨噬细胞极化调节作用越来越被重视,艾灸对胃癌患者穴位的局部刺激,或可通过调节局部穴区、低级中枢和高级中枢、远端靶器官胃癌组织中 Tim-3 的异常表达,影响肿瘤相关巨噬细胞由 M2 型向 M1 型极化,发挥抗炎免疫和抗肿瘤的作用,达到改善胃癌患者的临床症状、体征,提高生活质量之目的。今后研究方向可聚焦胃癌组织中作用于肿瘤相关巨噬细胞的 Tim-3 生物学功能,探索 Tim-3 作为免疫检查点分子在艾灸治疗胃癌患者潜在的抗肿瘤机制。基于艾灸临床治疗胃癌有效,可从组织水平、细胞水平、体内水平的不同层面,研究艾灸调节胃癌 Tim-3 的异常表达,继而调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 向 M1 极化。临床募集胃癌患者及健康体检者,对胃癌患者进行艾灸干预,采集艾灸前后胃癌患者血清及健康体检者血清,比较健康状态及艾灸前后 Tim-3、M1/M2 巨噬细胞数量及 M1/M2 巨噬细胞相关分子 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-12、TGF- β 分泌水平的变化。制备胃癌大鼠模型并分为正常组、模型组、艾灸组、西药组,比较不同组间瘤体变化, M1/M2 巨噬细胞相关分子 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-12、TGF- β 分泌水平的变化,观察血清、癌组织及癌旁单核巨噬细胞 Tim-3 的表达水平。探索 Tim-3/STAT1/miR-155 途径对巨噬细胞极化的调控作用,制备胃癌大鼠模型并分为正常组、模型组、艾灸组、西药组,检测黏膜组织 Tim-3、STAT1、p-STAT1 表达,比较不同分组的巨噬细胞中 Tim-3、STAT1 及 miR-155 表达差异。另一方面,今后研究可探讨 Tim-3 在癌前病变慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)中的具体作用,一般认为胃癌沿“慢性浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃腺癌”方向发展^[87], CAG 作为胃癌前疾病,与胃癌发生发展密切相关,明确 Tim-3 在艾灸治疗 CAG 中主要的抗炎免疫机制,完善艾灸对 CAG、胃癌抗炎免疫和抗肿瘤作用的理论基础,明确艾灸纠正 CAG 胃黏膜组织形态学改变,可阻遏胃癌发生、发展的作用,提高艾灸治疗 CAG、胃癌的疗效,促进其在临床上的进一步应用。

参考文献

- [1] Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, et al. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer[J].

- Dig Dis Sci*, 2010, 55(11) : 3124–3131.
- [2] Wu M, Shun C, WU C, *et al.* Epstein–Barr virus—associated gastric carcinomas: Relation to *H. pylori* infection and genetic alterations[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(6) : 1031–1038.
- [3] Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, *et al.* Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2) : e60–e70.
- [4] Lunet N, Valbuena C, Vieira A, *et al.* Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(4) : 312–327.
- [5] Schulz C, Schütte K, Mayerle J, *et al.* The role of the gastric bacterial microbiome in gastric cancer: helicobacter pylori and beyond[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819894062.
- [6] Moreira AM, Pereira J, Melo S, *et al.* The extracellular matrix: an accomplice in gastric cancer development and progression[J]. *Cell*, 2020, 9(2) : 394.
- [7] Anauate AC, Leal MF, Calcagno DQ, *et al.* The complex network between MYC oncogene and microRNAs in gastric cancer: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5) : 1782.
- [8] Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage(TAM)-targeted therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206–221.
- [9] Jiang X, Yu J, Shi Q, *et al.* Tim-3 promotes intestinal homeostasis in DSS colitis by inhibiting M1 polarization of macrophages[J]. *Clin Immunol*, 2015, 160(2) : 328–335.
- [10] Sica A, Schioppa T, Mantovani A, *et al.* Tumor associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumor progression: potential targets of anti-cancer therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(6) : 717–727.
- [11] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, *et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm of polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11) : 549–555.
- [12] 董智平, 张静喆. 中医治疗胃癌研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(2) : 206–209.
- [13] Kovaleva OV, Samoilova DV, Shitova MS, *et al.* Tumor associated macrophages in kidney cancer[J]. *Anal Cell Pathol*, 2016, 2016: 9307549.
- [14] Ramanathan S, Jagannathan N. Tumor associated macrophage: a review on the phenotypes, traits and functions[J]. *Iran J Cancer Prev*, 2014, 7(1) : 1–8.
- [15] Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues[J]. *Blood*, 2004, 104(8) : 2224–2234.
- [16] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10) : 889–896.
- [17] Hao NB, Lü MH, Fan YH, *et al.* Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 948098.
- [18] 吴婷, 周武雄. 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2) : 265–271.
- [19] Graves DT, Jiang YL, Williamson MJ, *et al.* Identification of monocyte chemotactic activity produced by malignant cells[J]. *Science*, 1989, 245(4925) : 1490–1493.
- [20] Maeda H, Kuwahara H, Ichimura Y, *et al.* TGF-beta enhances macrophage ability to produce IL-10 in normal and tumor-bearing mice[J]. *J Immunol*, 1995, 155(10) : 4926–4932.
- [21] Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, *et al.* Prostaglandin E2 signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2) : 596–607.
- [22] Quiding-Jarbrink M, Raghavan S, Sundquist M. Enhanced M1 macrophage polarization in human helicobacter pylori-associated atrophic gastritis and in vaccinated mice[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11) : e15018.
- [23] Yamaguchi T, Fushida S, Yamamoto Y, *et al.* Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19: 1052–1065.
- [24] Herwig MC, Bergstrom C, Wells JR, *et al.* M2/M1 ratio of tumor associated macrophages and PPAR-gamma

- expression in uveal melanomas with class 1 and class 2 molecular profiles[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107(4): 52-58.
- [25] Matsunaga T, Saito H, Ikeguchi M. Increased B7-H1 and B7-H4 expressions on circulating monocytes and tumor-associated macrophages are involved in immune evasion in patients with gastric cancer[J]. *Yonaga Acta Medica*, 2011, 54:1-10.
- [26] Brown SB, Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes[J]. *J Immunol*, 1999, 162(1): 480-485.
- [27] van Esch EM, van Poelgeest MI, Trimbos JB, et al. Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4): E85-E94.
- [28] Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3 + regulatory T cells in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2286-2293.
- [29] Takahashi A, Kono K, Ichihara F, et al. Macrophages in tumordraining lymph node with different characteristics induce T-cell apoptosis in patients with advanced stage-gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(4): 393-399.
- [30] Mariat C, Sanchez-Fueyo A, Alexopoulos, et al. Regulation of T cell dependent immune responses by TIM family members[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360(1461): 1681-1685.
- [31] 陶景莲, 李丽娟, 邵宗鸿. TIM3 在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32: 1070-1073.
- [32] Frisancho-Kiss S, Coronado MJ, Frisancho JA, et al. Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+) T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(5): 649-657.
- [33] Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease[J]. *Nature*, 2002, 415(6871): 536-541.
- [34] Flecken T, Sarobe P. Tim-3 expression in tumour-associated macrophages: A new player in HCC progression[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1502-1503.
- [35] Han Q, Shi H, Liu F. CD163 + M2-type tumor-associated macrophage support the suppression of tumor-infiltrating T cells in osteosarcoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34: 101-106.
- [36] Yan W, Liu X, Ma H, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- β -mediated alternative activation of macrophages[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1593-1604.
- [37] Jiang X, Zhou T, Xiao Y, et al. Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(9): e1211219.
- [38] Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins[J]. *Science*, 1994, 264(5164): 1415-1421.
- [39] Ohmori Y, Hamilton TA. IL-4-induced STAT6 suppresses IFN- γ -stimulated STAT1-dependent transcription in mouse macrophages[J]. *J Immunol*, 1997, 159(11): 5474-5482.
- [40] Binnemars-Postma K, Bansal R, Storm G, et al. Targeting the Stat6 pathway in tumor-associated macrophages reduces tumor growth and metastatic niche formation in breast cancer[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 969-978.
- [41] 潘传芳, 薛海燕, 沈克平, 等. 艾灸改善胃癌患者免疫功能及生活质量的研究[J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32(9): 726-728.
- [42] 曹莹, 陈玉华. 艾灸结合耳穴埋籽缓解晚期胃癌疼痛效果的临床研究[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(17): 2628-2630.
- [43] 应学, 俞慧仙, 张莹足. 三里艾灸促进胃癌术后肠蠕动恢复的时效性研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2015, 25(1): 41-42.
- [44] 张迎伟, 李爱英, 叶锦玉. 艾灸对胃癌术后肠蠕动恢复的疗效观察[J]. *护理与康复*, 2014, 13(8): 795-796.
- [45] 刘蕙菁, 康惠娟, 李向英. 择时艾灸配合早期康复护理

- 对胃癌术后胃肠功能恢复及生活质量的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(23):40-41.
- [46] 谭静, 林亚平, 赵欢, 等. 艾灸对胃荷瘤大鼠外周血中 CD4⁺、CD4⁺CD25⁺T 淋巴细胞的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(3):515-520.
- [47] 欧阳里知, 谭静, 赵欢, 等. 艾灸对荷瘤胃癌大鼠外周血中 CD3-CD161 + NK 与 CD3 + CD161 + NKT 含量的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(5):541-545.
- [48] 王建楠, 张卫星, 顾群浩, 等. 隔药灸对胃癌化疗期间骨髓抑制保护作用的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12):2922-2925.
- [49] 张秀丽. 化脓灸调节中晚期胃癌患者免疫水平的临床研究[J]. 中医临床研究, 2018, 34(10):13-16.
- [50] 鲁燕, 马永. 督脉灸预防胃癌化疗后毒副反应的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(26):34-35.
- [51] 张丽敏, 于倩, 王清贤. 四花穴隔药灸治疗消化道肿瘤术后胃瘫疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(12):1948-1952.
- [52] 张在翔, 夏辉, 乔普荣, 等. 雷火灸治疗胃癌化疗患者癌因性疲乏[J]. 中医学报, 2019, 34(12):2682-2686.
- [53] 汪洋, 杨海明, 刘莹露, 等. 倒马针配合麦粒灸法治疗胃癌术后胃瘫综合征的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(11):47-50.
- [54] 王莉莉. 麦粒灸对进展期胃癌患者化疗期间血常规和肿瘤标志物影响的研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2015.
- [55] 刘红. 麦粒灸治疗恶性肿瘤高凝状态的疗效分析与机制探讨[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [56] 杨一玲, 关玲. 麦粒灸辅助治疗进展期胃癌回顾性分析[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(6):1-4.
- [57] 王欣君, 王玲玲, 张建斌. 麦粒灸的灸量调控[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(6):426-429.
- [58] 唐林海, 王玲玲. 麦粒灸治疗支气管哮喘的临床疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(4):45-47.
- [59] 饶本强, 张胜本, 张连阳. 艾灸对大肠癌作用的实验研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(5):296-297.
- [60] 杨志新, 乔跃兵, 赵粹英. 艾灸对荷瘤小鼠巨噬细胞免疫功能的增强作用[J]. 承德医学院学报, 2002, 19(2):97-99.
- [61] 杨志新, 赵粹英. 艾灸增强小鼠巨噬细胞抗肿瘤作用的研究[J]. 针灸临床杂志, 2001, 17(8):54-55.
- [62] 朱文莲, 刘仁权. 艾灸大椎穴对免疫低下小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(1):89.
- [63] 桂金水, 朱凌云, 许鸣, 等. 艾灸对环磷酰胺小鼠免疫防御机能的影响[J]. 上海针灸杂志, 1992, 11(2):43.
- [64] 崔瑾, 严洁. 艾灸或针刺膈俞穴对环磷酰胺致白细胞减少大鼠诱生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(28):5473-5476.
- [65] 龚孝纯. 斑麝泡灸疗法治疗风湿性关节炎 498 例[J]. 中国针灸, 1990, 10(4):10.
- [66] 李晓娟, 孔立红, 孙国杰. 悬灸对小鼠巨噬细胞杀菌作用和炎症因子表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(2):14-16.
- [67] 刘景秀, 沈美萍, 蒋康平, 等. 艾灸对小鼠吞噬细胞功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 1990, (1):23-24.
- [68] Xu LL, Xu TS. Effect of grain-shaped moxibustion on the expression of IL-12 in peripheral blood in malignant tumor patients with both qi and blood deficiency undergoing chemotherapy[J]. *WJAM*, 2015, 25(4):15-19.
- [69] 古翠萍, 张沂平. TNF- α 抗肿瘤作用机制新进展[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(2):102-105.
- [70] Lee SJ, Park SS, Lee US, *et al.* Signaling pathway for TNF alpha-induced MMP-9 expression: mediation through p38 MAP kinase, and inhibition by anti-cancer molecule magnolol in human urinary bladder cancer 5637 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(13):1821-1826.
- [71] 李铁民, 王润田, 韩志鹏, 等. 抑瘤饮增加小鼠 S180 移植瘤巨噬细胞浸润及 TNF- α 和 iNOS 表达[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(5):559-562.
- [72] 谭静, 林亚平, 赵欢艾, 等. 灸对胃荷瘤大鼠瘤体内 Th1、Th2 类细胞因子表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(12):1061-1066.
- [73] 江薇, 喻国华, 陈建章, 等. 隔姜灸对胃癌大鼠 VIP 和 IL-10 水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(5):466-468.
- [74] 戴丽雯. 温和灸对荷瘤胃癌大鼠 EGF 及 VEGF 表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2018.

- [75] 裴建, 于颖梅, 魏海, 等. 艾灸调节肿瘤免疫抑制效应的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2007, 26(8):1-4.
- [76] Kopp KL, Ralfkiaer U, Gjerdrum LM, *et al.* STAT5-mediated expression of oncogenic miR-155 in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(12):1939-1947.
- [77] 杨学红, 刘叶荣, 何清, 等. 艾灸对胃癌患者化疗后免疫功能及临床症状的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(7):111-113.
- [78] 薛海燕. 温和灸足三里对胃癌患者免疫功能的影响[J]. 上海护理, 2013, 13(5):29-32.
- [79] 王文, 司文涛, 杨萍, 等. 消胀利水散外敷联合艾灸治疗脾肾阳虚证胃癌腹水 40 例临床观察[J]. 中医杂志, 2019, 60(16):1389-1394.
- [80] 杨秀华, 朱静文, 王秀云, 等. 慢性肝脏疾病中 CD3⁺CD161⁺NK 和 CD3⁺CD161⁺NKT 细胞亚群的变化研究[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(2):163-164.
- [81] 郭存丽, 程文, 徐易, 等. 肝细胞癌患者外周血及肿瘤微环境中自然杀伤细胞的亚群变化及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(2):117-121.
- [82] Kee JY, Ito A, Hojo S, *et al.* Chemokine CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer via augmentation of tumor-infiltrating natural killer T cells in a murine model[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(3):975-982.
- [83] 刘恋, 李进. 自然杀伤细胞过继免疫治疗的新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(4):380-383.
- [84] Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(2):425-428.
- [85] 黄文娟, 万茜, 徐天舒. 麦粒灸对 Lewis 荷瘤小鼠 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(6):477-481.
- [86] 王莉莉, 王艳荣, 王键玮, 等. 麦粒灸对进展期胃癌患者中性粒细胞-淋巴细胞比率及生命质量的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(1):1169-1172.
- [87] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. *Cancer Research*, 1992, 52(24):6735-6740.

收稿日期2020-09-15