

中医药治疗胃癌微环境的研究进展

吉万理

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年12月13日; 录用日期: 2024年1月16日; 发布日期: 2024年1月26日

摘要

肿瘤微环境的改变导致了细胞基因突变, 是肿瘤发生的重要原因, 针对肿瘤微环境进行干预的治疗是近年来肿瘤界最受关注的研究领域之一。中医学独特的整体观念与肿瘤微环境的概念有着相通之处, 中医药改善胃癌肿瘤微环境疗效确切, 其理论基础及现代机制已有诸多探索研究。因此, 笔者对近年来中医药有关胃癌肿瘤微环境的文章进行搜集, 对认识及干预胃癌肿瘤微环境的研究现状进行了归纳分析, 以求为今后中医药干预胃癌肿瘤微环境的研究提供新的参考与路径。

关键词

中医药, 胃癌, 肿瘤微环境

Research Progress on TCM Treatment of Gastric Cancer Microenvironment

Wanli Ji

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 13th, 2023; accepted: Jan. 16th, 2024; published: Jan. 26th, 2024

Abstract

The change of tumor microenvironment leads to cell gene mutation, which is an important cause of tumor occurrence, and the intervention of tumor microenvironment is one of the most popular research fields in the tumor field in recent years. The unique overall concept of traditional Chinese medicine has similarities with the concept of tumor microenvironment, and traditional Chinese medicine has a definite curative effect on improving gastric cancer tumor microenvironment, and its theoretical basis and modern mechanism have been explored and studied. Therefore, the author collected the articles about gastric cancer tumor microenvironment in recent years, and summarized and analyzed the research status of understanding and intervention of gastric cancer

tumor microenvironment, so as to provide new reference and path for the future research of traditional Chinese medicine intervention of gastric cancer tumor microenvironment.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Gastric Cancer, Tumor Microenvironment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)成为了肿瘤研究的热点之一,随着癌细胞的无限增殖,肿瘤组织周围的生存环境发生了根本性的变化,产生了有利于肿瘤生存的条件,可为肿瘤的发生、发展提供“土壤”。与正常组织相比,TME内部的组织结构具有明显改变,其主要由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、免疫细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及各种细胞因子共同组成,促进肿瘤细胞的发生、发展、转移及其耐药等[1]。近年来,有研究者指出逆转肿瘤微环境可以改善胃癌患者的生存预期[2]。本文归纳总结了中医药理论认识胃癌肿瘤微环境的现状,思考并探讨今后开展中医药干预胃癌肿瘤微环境的研究方向。

2. 中药干预胃癌肿瘤微环境

2.1. 中药干预酸性微环境

pH 值降低一般认为是肿瘤细胞的有氧糖酵解所导致的,由此产生的大量乳酸排出到细胞外,造成肿瘤细胞周围 pH 值降低,形成酸性微环境,促进肿瘤细胞的增生转移、血管形成、免疫逃逸等[3]。单羧酸转运蛋白(MCTs)是肿瘤细胞内外乳酸转运的关键因子,与酸性微环境的发生密切相关,可促进胃癌的发展[4]。其中单羧酸转运蛋白 1 (MCT1)和单羧酸转运蛋白 4 (MCT4)是介导乳酸跨膜运输的主要载体,而细胞外基质金属蛋白酶诱导物(CD147)作为普遍存于人体细胞的一种跨膜糖蛋白,可协助 MCT1、MCT4 转运乳酸[5]。在胃癌组织中, MCT1, MCT4 和 CD147mRNA 及蛋白表达均上升,促进乳酸外流形成酸性微环境,从而提高胃癌细胞增殖速度和抑制胃癌细胞凋亡[6] [7]。亦有研究证实,PKM2 和 c-Myc 的表达在胃癌细胞中高表达,与乳酸生成及酸性微环境密切相关,共同敲低 PKM2 和 c-Myc,可明显抑制胃癌细胞的有氧糖酵解,降低细胞外乳酸水平和胃癌细胞的增殖速度[8]。酸性微环境还可以通过 Erk1/2 途径促进自噬,抑制凋亡从而促进胃癌细胞生长[9]。此外,酸性微环境可以通过上调胃癌细胞中 DR4 和 DR5 的表达水平,增强胃癌细胞对各种化疗药物的耐药性[10]。在胃癌细胞 AGS 中,酸性微环境还能通过上调激肽释放酶相关肽酶 7 (KLK7)和激肽释放酶相关肽酶 8 (KLK 8)的表达,促进胃癌细胞的侵袭[11]。

中医药改善酸环境的机制主要为改变肿瘤有氧糖酵解的代谢方式和阻止乳酸膜外的转运。左金丸醇提取物可通过下调 Rhotekin (RTKN) mRNA 的表达,明显降低 SGC-7901 细胞的葡萄糖摄取、ATP 含量和乳酸的生成,抑制 SGC-7901 细胞的有氧糖酵解[12]。川楝子成分之一川楝素可以抑制具有促癌功能的 STAT3 和 HIF-1 α 表达,使胃癌细胞的葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase A, LDHA)表达明显降低,呈浓度依赖性抑制胃癌细胞的糖酵解水平[13]。此外,四君子汤可明显改善胃癌前病变的黏膜病理表现,机制可能为抑制 MCT1 和 MCT4 的过度表达,阻止乳酸

外流从而改善黏膜细胞的酸性微环境[14]。因此未来仍需探索中医药对于 GC 细胞中 MCT1 和 MCT4 表达的影响。

2.2. 中药干预肿瘤相关成纤维细胞

CAFs 是 TME 基质细胞中的重要组成部分,与正常成纤维细胞相比,CAFs 可分泌更多的细胞因子、生长因子等,广泛参与肿瘤的发生发展、血管生成、转移侵袭等[15]。在 GC 肿瘤微环境中,CAFs 可通过分泌生长因子、TGF- β 、白介素等细胞因子,调节功能蛋白、miRNA 等转录因子,加快 GC 细胞外基质重塑、血管生成、上皮间质转化,促进 GC 细胞的增殖[16]。CAFs 还可以分泌 IL-6、IL-33 等炎症细胞因子,激活 JAK/STAT、MAPK/ERK 等下游通路促进 EMT,增强胃癌细胞的侵袭和转移[17]。此外,GC 细胞可促进 CAFs 产生 HAPLN1, HAPLN1 通过细胞外基质重塑机制驱动肿瘤转移和侵袭,其表达水平与 GC 的肿瘤分化和恶化程度密切相关,51.61%的局部晚期胃癌患者 HAPLN1 水平较高,其水平与肿瘤 T 分期、淋巴结转移和 TNM 分期呈正相关[18]。

以漏芦制备含药血清用于培养胃癌相关成纤维细胞,发现含药血清可抑制胃癌 CAFs 中 TGF β 1 和 IL6mRNA 的表达,降低胃癌 CAFs 培养液中 TGF β 1 和 IL6 的含量,逆转胃癌 CAFs 对 GC 细胞的促增殖、促迁移、促侵袭作用[19]。黄芪四君子汤可抑制胃 CAFs 的活性,从而减少 IL-8 的分泌,降低 IL-8 在 GC 患者外周血清的水平,增强 GC 术前辅助化疗敏感性[20]。黄芪甲苷 IV 可阻止 GCAFs 上调 GC 细胞中转录因子 SOX2 和 NANOG 的活性,促进 microRNA 表达平衡的重建,抑制巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的产生和分泌,并提高组织金属蛋白酶抑制因子 2 (TIMP2) TIMP2 的生成和分泌,从而使胃癌细胞失去了适合增殖、迁移和侵袭的环境[21]。芍药苷可显著抑制 GC 细胞的迁移和侵袭能力,机制为芍药苷可上调胃癌相关 CAFs 中 microRNA149 的表达来减少 IL-6 的产生和分泌,抑制 GC 细胞中 STAT3-MMP 信号通路的表达从而发挥作用[22]。

2.3. 中药干预胃癌 TME 中的免疫抑制细胞

细胞免疫抑制细胞主要包括 TAM、MDSCs、Treg、PD-L1 等。

在正常机体中,免疫系统可发挥正常的免疫监视及清除功能,通过免疫应答杀伤癌细胞从而防患于未然。在肿瘤免疫微环境中,各种免疫细胞及细胞因子的正常功能被紊乱,导致免疫逃逸或免疫抑制的发生,促进肿瘤细胞的发展、转移和复发[23]。胃癌细胞可通过改变肿瘤细胞抗原、分泌免疫抑制因子或抑制 T 细胞活化等机制,重塑免疫系统从而达到免疫抑制的目的[24]。

经过大量研究证实,免疫抑制的产生与调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)、髓系来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、TAM 等密切相关。Tregs 细胞是一类免疫抑制类 T 细胞,可抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)和效应 T 细胞等免疫细胞的功能,促进 TGF- β 、IL-10 等免疫抑制因子的释放,引起胃癌细胞的免疫抑制[25]。MDSCs 是源于骨髓的一类免疫抑制细胞群,可降低效应 T 细胞和 NK 细胞的活性,促进胃癌肿瘤细胞的增殖[26]。PD-L1 等免疫检查点可与程序性死亡蛋白结合,诱导 T 细胞衰竭而使 GC 细胞免受杀伤,敲除 PD-L1 则会降低 GC 细胞的化疗耐药性,证明过度表达的 PD-L1 与 GC 的发展、耐药关系密切[27]。TAM 是 GC 组织中最丰富的免疫细胞之一。可分为 M1 和 M2 两种功能不同的巨噬细胞亚群,其中 M1 亚群主要起杀伤肿瘤细胞、促进炎症反应的作用;M2 亚群具有加快肿瘤血管形成速度、增强免疫抑制等功能。在胃癌组织中, M2 亚群可通过分泌 TGF- β 1、VEGF、IL-10 等细胞因子,引发 Tregs 细胞在体内大量聚集,有利于 GC 细胞免疫逃逸,产生免疫抑制状态[28]。

益气健脾化痰方能促进胃癌微环境中 M2 表型向 M1 表型的转化,下调 M2 表型的表达量,减轻胃癌

微环境的免疫抑制,改善胃癌 EMT,达到抑制胃癌生长的作用[29]。青藤碱可以降低炎症因子 IL-6 的表达量,减少胃癌肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞数量,从而减轻免疫抑制和重塑免疫微环境,抑制 GC 细胞的生存和迁移[30]。健脾养正汤降低 TAM 中 PI3K γ 的活性,降低抗炎因子 IL-10、增加促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 的表达,最终促进 TAM 从 M2 向 M1 的转化,健脾养正汤还通过 PI3K γ 信号通路抑制 TAM 的不利分化,从而抑制胃癌的生长和转移[31]。此外,通过增强 M1 型巨噬细胞的杀伤肿瘤细胞能力也是中药治疗胃癌的途径之一。艾灸可提升 M1 表型分泌 TNF- α 、IL-1 等促炎抗肿瘤因子的能力,增加巨噬细胞对 GC 细胞的吞噬及细胞毒作用[32]。

2.4. 中药干预炎症反应

炎症反应通常是由肿瘤细胞产生的趋化因子、细胞因子及其造血生长因子所引起,在肿瘤细胞的生长增殖、侵袭转移、血管生成等具有促进作用[33]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤炎症反应产生的基础细胞,具有分泌炎症因子的能力,与肿瘤生长、侵袭、转移以及不良预后密切相关[34]。在胃癌的发生及进展中, TAM 通过分泌不同类型的细胞因子、趋化因子等,从而塑造炎症反应,推动肿瘤的发生、侵袭转移、新血管生成、免疫抑制等[35]。

在慢性胃炎向胃癌的转变过程中,参与的炎症因子主要包括 IL、TNF- α 、TGF- β 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。其中, IL-1 β 可增强胃黏膜的炎症反应,推动胃黏膜的进一步萎缩,加快肿瘤血管生成的速度,促进胃癌的发展[36]; IL-17 可激活下游信号通路,如核因子- κ B 等,参与胃癌细胞的增殖、转移及血管生成等[37]。在胃癌的发生发展中, TNF- α 具有促进胃癌发展、增殖、迁移侵袭、上皮间质转化和血管形成的作用[38]。TGF- β 通路可通过增强 slug 蛋白表达,激活上皮间充质转化,提高胃癌细胞的体内增殖和侵袭能力[39]。而 VEGF 可通过促进血管形成推动胃癌的发展、侵袭转移等[40]。

炎症反应是免疫系统抵御病原体过程的一部分。黄芪与姜黄可通过控制 IL-17 信号通路、TNF 信号通路和其他炎症相关通路,减少肿瘤微环境中炎性物质的数量,促进 GC 细胞的凋亡,抑制免疫炎症和抑制 GC 细胞的增殖治疗 GC [41]。扶正清毒方可减少 IL-6、TGF-P 等炎症因子的分泌,抑制 MDSCs 的招募与聚集,改善炎症环境来减轻化疗带来的毒副作用[42]。连翘的活性成分之一连翘苷可下调 GC 细胞中 lncRNA (LINC00342)的表达,从而显著降低 GC 细胞培养液中的炎症因子中 TNF- α 、IL-6 的表达量,抑制 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭[43]。

2.5. 中药干预肿瘤血管形成

缺氧是实体癌肿瘤微环境的显著特征之一,肿瘤在快速成长过程中,由于肿瘤血管生成速度不足,造成肿瘤周围氧气无法满足其细胞生长的需求,导致肿瘤细胞氧气的供需不平衡,因此形成缺氧状态[44]。研究表明,缺氧状态在肿瘤发展及转移、代谢重编程、血管生成、肿瘤耐药等方面,具有明显的调控作用[45]。在胃癌细胞的增殖过程中,缺氧现象同样存在,而缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 是胃癌缺氧微环境下表达增强的一类转录因子,可广泛调节缺氧环境下信号传导通路,已被证明有望成为治疗胃癌的有效靶点[46]。在缺氧微环境下, HIF-1 α 可通过调节胃癌的糖酵解进而促进胃癌细胞的增殖,激动 HIF-1 α 活性可显著抑制胃癌细胞的凋亡,显著增强胃癌细胞的迁移性、侵袭性和粘附性[47]。缺氧可诱使 HIF-1 α 激化血管内皮生长因子(VEGF)的转录,促进胃癌新血管的形成, HIF-1 α 还参与多种胃癌细胞上皮间质转化诱导因子的激活,通过抑制钙粘蛋白的表达,加快上皮-间质转化(EMT) [48]。同时, HIF-1 α 的过度表达可增强胃癌治疗的耐药性[49]。此外,缺氧还可诱导胃癌细胞分泌外泌体,促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移[50] [51]。

归芪白术方可负调控 VEGF 的磷酸化, 抑制下游 MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活, 减弱 GC 组织血管通透性、血管生成、肿瘤增殖和迁移的能力, 从而发挥抗肿瘤的作用[52]。八宝丹可显著调节 VEGFA、VEGFR2、基质金属蛋白 2 (MMP2)和基质金属蛋白 9 (MMP9)的水平, 通过 VEGFA/VEGFR2 信号通路抑制 GC 生长, 抑制 VEGFA 诱导的血管生成, 抑制 VEGFA 诱导的 GC 细胞的存活和迁移[53]。健脾益气方剂可明显降低 GC 细胞 VEGF、VEGFR2、HIF-1 α 、COX2 的 mRNA 表达量, 进一步抑制 GC 的血管生成能力[54]。

3. 结语

TME 参与胃癌的生长、转移、炎性反应、血管生成、免疫抑制、肿瘤药物耐药等多个重要生物学过程。TME 各个过程之间的关系错综复杂, 相互促进, 相互联系, 如何在多个方面改善 TME 的核心机制是将来研究的重点。近年来, 中医药研究者从中医的特色理论出发, 对胃癌 TME 进行了多角度、深层次的阐释与发挥, 但是涉及改善胃癌 TME 包括炎性微环境、免疫微环境、酸性微环境、缺氧微环境等不同组分, 大多研究所涉及对象是中药单体, 如何发挥中药方剂的整体性优势, 实现多靶点同时干预各微环境组分的研究尚缺乏。如何更好地体现中医整体观念与辨证论治的优势, 深度挖掘中医药理论与胃癌 TME 的联系, 探寻干预胃癌 TME 各组分的中医经典方剂, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 王润兮, 杨舒涵, 房立源, 等. 中医药“以平为期”调整肿瘤免疫微环境稳态[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(11): 1114-1120.
- [2] 王新苗. 扶正解毒方调控衰老 CAFs 改善免疫抑制及化疗抵抗机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [3] Boedtker, E. and Pedersen, S.F. (2020) The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annual Review of Physiology*, **82**, 103-126. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034627>
- [4] Eskuri, M., Kemi, N. and Kauppila, J.H. (2021) Monocarboxylate Transporters 1 and 4 and MTCO1 in Gastric Cancer. *Cancers*, **13**, Article 2142. <https://doi.org/10.3390/cancers13092142>
- [5] 汪婷婷, 何永文. 单羧酸转运蛋白家族介导乳酸转运在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(7): 354-358.
- [6] Cao, Y., Liu, Y., Dong, Z., et al. (2018) Monocarboxylate Transporters MCT1 and MCT4 Are Independent Prognostic Biomarkers for the Survival of Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Those Receiving Therapy Targeting Angiogenesis. *Urologic Oncology*, **36**, 311.e15-311.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.014>
- [7] 喻俊榕, 郝彦伟, 程敬, 等. 基于 MCT4/CD147 探讨四君子汤加减改善酸性微环境逆转胃癌前病变的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 30-36.
- [8] Gao, S., Chen, M., Wei, W., et al. (2019) Crosstalk of mTOR/PKM2 and STAT3/c-Myc Signaling Pathways Regulate the Energy Metabolism and Acidic Microenvironment of Gastric Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 1193-1202. <https://doi.org/10.1002/jcb.26915>
- [9] Gao, Y., Qi, W., Liu, S., et al. (2019) Acid-Induced Autophagy Protects Human Gastric Cancer Cells from Apoptosis by Activating Erk1/2 Pathway. *Translational Cancer Research*, **8**, 1560-1570. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.07.42>
- [10] Hong, R. and Han, S.I. (2018) Extracellular Acidity Enhances Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)-Mediated Apoptosis via DR5 in Gastric Cancer Cells. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **22**, 513-523. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.5.513>
- [11] Lim, S.C., Kee, K.H., Lee, M.J., Hong, R. and Han, S.I. (2020) Extracellular Acidity-Induced Expression of Kallikrein-Related Peptidases 7 and 8 Is Involved in Increased Invasiveness of Gastric Cancer Cells. *Oncology Reports*, **43**, 1705-1713. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7529>
- [12] 吴秋雪, 孙梦瑶, 许博, 等. 左金丸醇提物抑制人胃癌 SGC-7901 细胞糖酵解的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(1): 145-151.
- [13] 李锡丁, 周永平, 李旻昊, 等. 川楝素对胃癌细胞糖酵解效应的影响及相关机制[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(6): 501-505, 510.

- [14] 邵久针. 基于 CAFs 通路介导的肿瘤微环境探讨健脾化痰方干预胃癌转移的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [15] Chen, Y., McAndrews, K.M. and Kalluri, R. (2021) Clinical and Therapeutic Relevance of Cancer-Associated Fibroblasts. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 792-804. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00546-5>
- [16] 魏金五, 李桂香. 肿瘤相关成纤维细胞在胃癌中的作用及研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(4): 66-71.
- [17] Yasuda, T., Koiwa, M., Yonemura, A., et al. (2021) Inflammation-Driven Senescence-Associated Secretory Phenotype in Cancer-Associated Fibroblasts Enhances Peritoneal Dissemination. *Cell Reports*, **34**, Article ID: 108779. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108779>
- [18] Zhang, T., Li, X., He, Y., et al. (2022) Cancer-Associated Fibroblasts-Derived HAPLN1 Promotes Tumour Invasion through Extracellular Matrix Remodeling in Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **25**, 346-359. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01259-5>
- [19] 郝钦, 杨永雁, 韩雅玲, 等. 漏芦逆转胃癌相关成纤维细胞促癌作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 119-123.
- [20] 谢贵萍. 黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性及相关机制的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [21] Wang, Z., Ma, D., Zhu, Z., et al. (2017) Astragaloside IV Inhibits Pathological Functions of Gastric Cancer-Associated Fibroblasts. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 8512-8525. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8512>
- [22] Wang, Z., Ma, D., Wang, L., et al. (2019) Paeoniflorin Inhibits Migration- and Invasion-Promoting Capacities of Gastric Cancer Associated Fibroblasts. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **25**, 837-844. <https://doi.org/10.1007/s11655-018-2985-3>
- [23] Zhang, Q., Bi, J., Zheng, X., et al. (2018) Blockade of the Checkpoint Receptor TIGIT Prevents NK Cell Exhaustion and Elicits Potent Anti-Tumor Immunity. *Nature Immunology*, **19**, 723-732. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0132-0>
- [24] Kim, J.Y., Kim, W.G., Kwon, C.H. and Park, D.Y. (2019) Differences in Immune Contextures among Different Molecular Subtypes of Gastric Cancer and Their Prognostic Impact. *Gastric Cancer*, **22**, 1164-1175. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00974-4>
- [25] 严展鹏, 徐婷婷, 朱方石. 调节性 T 细胞促进胃癌发生的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1140-1143.
- [26] Fang, F., Zhang, T., Li, Q., et al. (2022) The Tumor Immune-Microenvironment in Gastric Cancer. *Tumori Journal*, **108**, 541-551. <https://doi.org/10.1177/03008916211070051>
- [27] Becerril-Rico, J., Alvarado-Ortiz, E., Toledo-Guzmán, M.E., et al. (2021) The Cross talk between Gastric Cancer Stem Cells and the Immune Microenvironment: A Tumor-Promoting Factor. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 498. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02562-9>
- [28] Fu, L., Bu, L., Yasuda, T., et al. (2020) Gastric Cancer Stem Cells: Current Insights into the Immune Microenvironment and Therapeutic Targets. *Biomedicines*, **8**, Article 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010007>
- [29] 吴坚, 陈彦臻, 张星星, 等. 益气健脾化痰方协同 5-FU 对胃癌的抑制作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 65-72.
- [30] 陈映菲, 任牡丹, 卢新兰, 等. 青藤碱调节胃癌细胞诱发的巨噬细胞 M2 极化的机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(3): 436-443.
- [31] Yuan, M., Zou, X., Liu, S., et al. (2020) Modified Jian-pi-yang-zheng Decoction Inhibits Gastric Cancer Progression via the Macrophage Immune Checkpoint PI3K γ . *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110440. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110440>
- [32] 徐静, 黄艳, 吴璐一, 等. 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[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(2): 226-233.
- [33] Zhao, W., Liu, M., Zhang, M., et al. (2021) Effects of Inflammation on the Immune Microenvironment in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 2810. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690298>
- [34] 程叶, 蒯晴叶, 张艳, 等. TAM 在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J/OL]. 肿瘤: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1372.R.20230901.0848.002.html>, 2023-12-24.
- [35] 石枫, 陈希琦, 许振国, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(5): 726-729.
- [36] 翟文萍, 董超男, 王雪野. 胃癌相关炎症因子研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1314-1318, 1324.

- [37] 牛世伟, 龚红霞, 付晓燕, 等. IL-17 及其介导的信号通路在胃癌中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(6): 660-663.
- [38] 伍丹丹, 董卫国. TNF- α 在胃癌发生发展中的作用及治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 428-432.
- [39] 张子杭, 成元华. 转化生长因子- β 通路对胃癌细胞在裸鼠体内增殖、侵袭及 slug 蛋白和上皮钙黏素基因表达的影响[J]. 安徽医药, 2023, 27(9): 1804-1808.
- [40] Park, J., Seo, J., Jeon, H., et al. (2020) Lentivirus-Mediated VEGF Knockdown Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Tumor Growth *in Vitro* and *in Vivo*. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 1331-1341. <https://doi.org/10.2147/OTT.S234344>
- [41] Wu, Z., Pan, X., Deng, C., et al. (2022) Mechanism of Herb Pairs *Astragalus mongholicus* and *Curcuma phaeocaulis* Valetton in Treating Gastric Carcinoma: A Network Pharmacology Combines with Differential Analysis and Molecular Docking. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 8361431. <https://doi.org/10.1155/2022/8361431>
- [42] 王载川. 扶正清毒方调控 G-MDSCs 延缓胃癌进展的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [43] 李绍智, 练维生. 连翘苷调控 LINC00342 影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(4): 182-190.
- [44] Sebestyén, A., Kopper, L., Dankó, T. and Tímár, J. (2021) Hypoxia Signaling in Cancer: From Basics to Clinical Practice. *Pathology & Oncology Research*, **27**, Article ID: 1609802. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609802>
- [45] Jung, J., Zhang, Y., Celiku, O., et al. (2019) Mitochondrial NIX Promotes Tumor Survival in the Hypoxic Niche of Glioblastoma Mitochondrial NIX Maintains Hypoxic Niche of Glioblastoma. *Cancer Research*, **79**, 5218-5232. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0198>
- [46] Li, H., Jia, Y. and Wang, Y. (2019) Targeting HIF-1 α Signaling Pathway for Gastric Cancer Treatment. *Die Pharmazie: An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **74**, 3-7.
- [47] 赵乙媛, 徐洪雨. 缺氧诱导因子在胃癌中的作用及机制研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(6): 782-785.
- [48] 金焯, 颜海豪, 代璐, 等. 缺氧诱导因子-1 在胃癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(3): 405-408.
- [49] Li, M., Li, G., Yang, X., et al. (2022) HIF in Gastric Cancer: Regulation and Therapeutic Target. *Molecules*, **27**, Article 4893. <https://doi.org/10.3390/molecules27154893>
- [50] 杜雄, 李延新, 段小瑞, 等. 缺氧诱导的间充质干细胞外泌体对胃癌细胞生长和转移的影响及机制[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2724-2728, 2734.
- [51] 刘伟, 胡永波, 白少华, 等. 缺氧胃癌癌细胞衍生的外泌体转移 miR-143-5p 促进胃癌侵袭、转移[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(12): 1331-1338.
- [52] 龚红霞. 基于中医药化学生物信息学探讨归芪白术方通过 VEGFR-2 和 c-Met 对胃癌生长和转移的影响[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [53] Guan, J., Cao, Z., Guan, B., et al. (2021) Effect of Babao Dan on Angiogenesis of Gastric Cancer *in Vitro* by Regulating VEGFA/VEGFR2 Signaling Pathway. *Translational Cancer Research*, **10**, 953-965. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2559>
- [54] 王兴龙. 健脾益气方剂含药血清对胃癌细胞生长及血管新生的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(10): 750-753, 757.