

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.014

聚焦免疫检查点：天然黄酮类化合物在肿瘤免疫治疗中的研究进展

Focus on immune checkpoint: the research progresses of natural flavonoids in tumor immunotherapy

梁金兰^{ab} 综述; 王琪^{ab} 审阅[广西医科大学 a. 附属肿瘤医院实验研究部; b. 广西区域性高发肿瘤早期防治研究(教育部)重点实验室, 广西 南宁 530021]

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICI)作为一种新型的肿瘤治疗药物,在一定程度上表现出良好的抗肿瘤活性,但也存在着诸多不足之处,如易导致免疫相关不良反应、耐药性等问题。近年来的研究发现,天然黄酮类化合物不仅可以通过NF- κ B、IFN- γ /JAK/STAT和PI3K/AKT等多条信号通路下调免疫检查点分子的表达,还能与免疫检查点分子结合以阻断程序性死亡蛋白受体-1(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)之间的相互作用达到抗肿瘤目的,并且在与免疫检查点抑制剂的联合应用中表现出显著的协同作用。由此可见,天然黄酮类化合物可能是一类很有潜力的ICI或免疫调节剂,且可能成为一个备受关注的研究方向,这为肿瘤免疫治疗提供了新的思路和方向。

[关键词] 肿瘤;天然黄酮类化合物;免疫检查点;免疫治疗

[中图分类号] R932;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)11-1152-07

今年年初,中国国家癌症中心在JNCC上发布了2022年中国恶性肿瘤疾病负担情况报告,报告显示中国全癌种标准化发病率仍在上升,平均每年增加1.4%,可见癌症仍是中国的重大公共卫生问题^[1]。2013年,肿瘤免疫治疗继手术、化疗和放疗之后作为第四种肿瘤治疗方法正式登上历史舞台^[2]。肿瘤免疫治疗是一种创新性的治疗方法,它通过调动机体自身的免疫系统功能,增强抗肿瘤免疫力,从而实现了对肿瘤细胞的控制和杀灭。其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是目前应用最为广泛的肿瘤免疫治疗策略之一^[3],这类药物通过靶向PD-1、PD-L1和CTLA-4等免疫检查点解除肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用,激活机体免疫细胞以达到抗肿瘤作用^[4]。然而,近十年的研究也发现,ICI存在应答率低、靶点单一、免疫毒性大等不足之处。在获批癌种的治疗中,ICI的客观缓解率仅有20%~40%,意味着超过一半的患者未能得到有效缓解^[5]。此外,ICI的应用还伴随着免疫治疗相关不良反应(immune related adverse event, irAE)^[6],影响患者生活质量。因此,在改进现有ICI的同时,需要寻找和开发更安全高效的ICI或免疫调节剂,同时尽可能减少其带来的irAE。近年来,随着对天然产物研究的深入,研究者们开始关注天然黄酮类化合物的免疫调节作用。这些化合物包括木犀草素、槲皮素、染料木黄酮和芹菜素等,它们能增强NK细胞和CTL的活性,提高抗体效价,并能够通过调节机体免疫系统发挥抗肿瘤作用^[7-9]。因此,本文旨在聚焦肿瘤免疫检查点,探讨天然黄酮类化合物通过调控免疫检查点分子在肿瘤免

疫治疗中发挥的作用及其机制,为开发更安全有效的抗肿瘤免疫治疗策略提供新的视角和思路。

1 天然黄酮类化合物的分类及功能

天然黄酮类化合物是广泛存在于植物的茎、果实、叶、花等部位,是植物特有的次生代谢产物^[10]。目前,已经分离和鉴定了超过10 000种黄酮类化合物^[11]。黄酮类化合物泛指两个具有酚羟基的苯环通过中央三碳原子相互连结而成的一系列化合物^[12]。根据三碳键(C3)结构的氧化程度和两个苯环的连接位置等特点,天然黄酮类化合物可分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、二氢黄酮醇、异黄酮、二氢异黄酮、查耳酮、二氢查耳酮和橙酮等十多种(表1)^[13]。

天然黄酮类化合物具有低毒性、多靶点、来源广、生物活性广泛等优势,这为其在抗肿瘤研究中带来巨大潜力。越来越多的研究发现,天然黄酮类化合物不仅具有抑菌^[14]、抗炎^[15]及抗氧化^[16]等作用,还有抗肿瘤作用^[17]。例如,槲皮素通过转录因子EB激活溶酶体和活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖性铁死亡诱导p53非依赖性癌细胞死亡^[18];猫眼草酚D可在三阴性人乳腺癌细胞中诱导ERK1/2介导的细胞凋亡^[19];木犀草素可导致ROS信号传导改变,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No.82260484);广西创新驱动发展专项(桂科AA18242040);区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室自主研究项目(GKE-ZZ202236)

[作者简介] 梁金兰(1995—),女,硕士生,主要从事中药单体抗癌机制的研究。E-mail: liangj1305@163.com

[通信作者] 王琪, E-mail: wangqi@stu.gxmu.edu.cn

诱导卵巢癌细胞凋亡^[20];膳食中摄入黄酮类化合物可显著降低肺癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌等多种肿瘤的患病风险^[21]。

表1 天然黄酮类化合物的分类及代表化合物

分类	代表化合物
黄酮类	芹菜素、木犀草素、黄芩苷、白杨素
二氢黄酮类	柚皮素、橙皮素、甘草苷
黄酮醇类	杨梅素、槲皮素、芦丁、山柰酚、漆黄素、猫眼草酚D
二氢黄酮醇类	水飞蓟素、黄杉素
黄烷-3-醇	儿茶素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯
查尔酮类	红花苷、异甘草素
二氢查尔酮类	根皮素
花青素	天竺葵素、矢车菊素、飞燕草素
异黄酮类	染料木素、大豆苷、葛根素、(-)-Sativan
二氢异黄酮类	紫檀苷、鱼藤酮
双黄酮类	银杏素、白果素
双苯吡酮类	异芒果素
橙酮类	硫黄菊素、金鱼草素

在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,黄酮类化合物可以抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移,促进肿瘤细胞的凋亡,还可以增强免疫细胞的功能,提高机体的免疫力,从而达到抑制肿瘤发展的目的,使其成为新型抗肿瘤药物研究的热点^[22]。在靶向肿瘤免疫检查点通路的研究中,天然黄酮类化合物显示出抑制肿瘤细胞表面免疫检查点分子表达的能力,同时具有与免疫检查点分子竞争性结合的作用。这些作用有助于解除免疫抑制,增强免疫细胞对肿瘤细胞的攻击和杀伤能力。此外,在与ICI联合使用时,还可以提高ICI的治疗效果^[23]。可见天然黄酮类化合物在新的抗癌药和先导化合物开发中扮演着日益重要的角色。因此,天然黄酮类化合物作为免疫调节剂的研究将会成为未来抗肿瘤免疫治疗领域的重要方向之一。

2 肿瘤免疫检查点抑制剂的应用及存在的问题

至今,已有十几种ICI获批,广泛应用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、结直肠癌、胃癌等11个癌种的治疗^[24]。虽然ICI在多种恶性肿瘤中都表现出显著的抗肿瘤活性,例如在霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤以及错配修复缺陷和微卫星高度不稳定的肿瘤中,其应答率能够达到50%以上,但是,由于部分肿瘤的免疫原性较差,以及肿瘤渗透性不佳等问题,导致这部分肿瘤的应答率相对较低,仅为15%~25%^[25]。另外,ICI在

增强TME中免疫细胞功能的同时,也可能会异常激活免疫反应,导致误杀正常细胞,从而引发一系列irAE^[26]。这些不良反应包括但不限于:垂体功能减退、甲状腺功能减退、皮疹、疲劳、肺炎、肝毒性、结肠炎等^[27]。这不仅严重影响了患者的生活质量,也给临床治疗带来了诸多挑战。此外,现有的ICI还存在制造工艺复杂、生产成本高和患者经济负担重等现实问题,这些也都是限制ICI临床应用的重要原因。

3 天然黄酮类化合物靶向肿瘤免疫检查点表现出显著的抗肿瘤潜力

3.1 抑制免疫检查点分子的表达逆转免疫抑制

在TME中,调节PD-L1水平的方式非常复杂。例如炎症信号通路NF- κ B信号通路、IFN- γ /JAK/STAT和PI3K-Akt等信号通路能够上调肿瘤细胞PD-L1的表达,而这些通路的抑制信号分子的大量表达能够以更强的亲和力与免疫细胞表面的B7家族配体结合,随后激活下游负性调控通路,最终促使T细胞功能衰竭和凋亡从而达到免疫抑制和免疫逃逸的目的^[28-29]。因此,若能抑制这些信号通路就有可能抑制PD-L1表达,让免疫细胞持续激活逆转免疫抑制状态。

3.1.1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B信号通路异常激活可直接触发PD-L1转录和调节性T细胞的增殖,抑制或敲低NF- κ B通路的关键基因可显著调节肿瘤的免疫抑制微环境,增强抗肿瘤免疫^[30]。在结肠癌异种移植瘤小鼠模型中,使用从黄芩根中提取分离出来的一种黄酮类化合物——黄芩苷可显著延缓肿瘤生长速度,其机制主要为通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,降低肿瘤中PD-L1的表达水平和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)比例,提高CD4⁺和CD8⁺T细胞比例,改善肿瘤免疫抑制环境,进而增强抗肿瘤免疫力^[31];而甘草查尔酮A能够通过下调NF- κ B和Ras/Raf/MEK信号通路,抑制P65和Ras的相互作用进而抑制PD-L1的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡^[32]。在肝癌异种移植瘤小鼠模型中,白杨素减弱了NF- κ B的活化并下调NF- κ B的磷酸化水平,显著抑制PD-L1的表达,同时提高小鼠模型中CD4⁺/CD8⁺T细胞比例,促进小鼠抗肿瘤免疫^[33]。另外,KONGTAWELERT等^[34]证明,橙皮苷可以通过抑制三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)组织细胞中NF- κ B信号通路强烈抑制PD-L1的mRNA表达和蛋白活性,抑制乳腺癌细胞的生长。MO等^[35]研究发现,淫羊藿素通过阻断IKK α 复合物的形成,抑制了NF- κ B信号通路,导致NF- κ B/p65核易位减少,随后以剂量依赖性方式下调PD-L1表达。更重要的是,PD-L1阳性患者在淫羊藿素治疗后表现出更长的总生

存期^[36]。目前,中国正在进行相关的III期临床试验(NCT03236636和NCT03236649)。

3.1.2 IFN- γ /JAK/STAT 信号通路

研究^[37]表明,PD-L1的表达可以被IFN- γ 诱导。在IFN- γ 刺激下,酪氨酸激酶(just another kinase, JAK)和信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路可以激活干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF 1),IRF1直接与PD-L1启动子结合,诱导PD-L1转录,从而抑制抗肿瘤免疫^[38-39]。CHEN等^[40]发现,IFN- γ 通过JAK/STAT/IRF1轴在转录水平上调人肺癌中的PD-L1表达,而JAK/STAT/IRF1轴可被杨梅素靶向和抑制。WUDTIWAI等^[41]也证实,IFN- γ 通过STAT1和STAT3的磷酸化诱导了口腔癌HN6和HN15中PD-L1蛋白的表达,而橙皮苷可以降低这两种细胞中p-STAT1和p-STAT3的活性,进而显著抑制该诱导途径,发挥抗肿瘤作用。表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin gallate, EGCG]是绿茶茶多酚的主要组成成分^[42],RAVINDRAN MENON等^[43]发现,EGCG能够抑制人转移性黑色素瘤细胞中IFN- γ 诱导的JAK/STAT1信号传导并下调其下游PD-L1/PD-L2的表达,增强细胞毒性T淋巴细胞反应,从而抑制黑色素瘤的生长。另一种天然黄酮类化合物——芹菜素,也能够抑制IFN- γ 诱导的STAT1激活,降低黑色素瘤细胞中PD-L1的表达水平,增加其对T细胞介导的杀伤作用的敏感性,而且在黑色素瘤异种移植小鼠模型中,芹菜素可以增强肿瘤组织中的CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润,并下调DC中PD-L1的表达来激活T细胞免疫^[44]。另一项研究^[45]发现,芹菜素和木犀草素可以通过抑制STAT3的磷酸化及其与PD-L1启动子的进一步结合来下调KRAS突变的非小细胞肺癌H358和H460细胞上的PD-L1表达,并增加IL-2的表达,从而增强T细胞的活化。此外,黄芩素和黄芩苷能有效降低STAT3活性,并进一步抑制肝癌细胞中IFN- γ 诱导的PD-L1表达,恢复T细胞对肿瘤细胞的杀伤敏感性^[46]。LIU等^[47]研究发现,脂肪细胞分泌的瘦素通过p-STAT3信号通路上调TNBC中PD-L1的表达,而黄芩苷能够通过抑制脂肪细胞中瘦素的转录来抑制TME中PD-L1的表达,进而增强抗肿瘤免疫反应。

3.1.3 PI3K/AKT 信号通路

有文献报道,PI3K/AKT信号通路的异常激活会增加PD-L1蛋白的翻译速率^[48],而PD-L1过表达则可以反向激活PI3K/AKT通路^[49],形成一个恶性的正反馈循环,从而导致肿瘤的免疫抵抗和逃逸。因此,抑制PI3K/AKT信号通路有望阻断这一循环,达到抗肿瘤

的目的。在肺癌中,水飞蓟素(silibinin, SBN)可以下调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达和磷酸化,从而阻断其下游PI3K/AKT信号通路,抑制PD-L1蛋白的转录^[50];而EGCG则是通过EGFR/AKT信号通路和JAK2/STAT1信号通路抑制PD-L1的表达,恢复T细胞功能,从而有效地抑制肺癌生长^[51]。另外,在TNBC中,橙皮苷不仅抑制了NF- κ B信号通路,还抑制了AKT信号通路,使其下游的PD-L1的mRNA表达和蛋白活性受到抑制,从而发挥抗癌作用^[34]。大波斯菊苷(cosmosiin, COS)是一种天然存在的黄酮类糖苷化合物,HAN等^[52]发现,COS在结直肠癌中能够抑制AKT、p-AKT和PD-L1的表达,并通过与活性氧相关的途径促进细胞凋亡,可见COS的潜力巨大。

3.1.4 其他信号通路

多靶点-多通路的作用模式是天然产物具有更好的抗肿瘤作用的优势之一^[53],因此,天然黄酮类化合物还能通过不同的信号通路来抑制免疫检查点分子的表达,逆转免疫抑制状态,增强抗肿瘤的免疫活性。SELLAM等^[54]发现,SBN可以通过干扰鼻咽癌细胞中糖酵解代谢途径HIF-1 α /LDH-A介导的细胞代谢来下调PD-L1的表达,恢复抗肿瘤免疫反应。另外,SBN还能抑制克唑替尼耐药的非小细胞肺癌中PD-L1和上皮间质转化(EMT)调节因子的上调,逆转耐药^[55]。PENG等^[56]发现,miR-200c直接靶向PD-L1,而(-)-Sativan(一种天然的异黄酮类单体)可以通过上调miR-200c来抑制TNBC细胞中PD-L1的表达。

上述研究揭示了天然黄酮类化合物可以通过多条信号通路抑制PD-L1表达或分泌来降低肿瘤中的PD-L1水平,打破肿瘤免疫微环境的“稳态”,逆转免疫抑制状态,从而恢复免疫细胞的抗肿瘤活性。

3.2 竞争性结合免疫检查点分子阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用

阻断PD-1和PD-L1的相互作用已成为重要的肿瘤免疫治疗方法^[57]。由于天然黄酮类化合物有多靶点、生物活性广泛和结构多样的优点,除了能抑制免疫检查点分子的表达,还能与免疫检查点分子结合以阻断抑制信号,增强免疫细胞的浸润和杀伤能力。

CHOI等^[58]使用AutoDock Vina的蛋白质-配体对接模拟发现,PD-L1中的4个氨基酸残基(Y56、E58、D61和N63)可通过氢键与芹菜素的糖苷相互作用,另外4个氨基酸残基(I54、Q66、M115和R113)能够与芹菜素形成疏水相互作用,预测芹菜素能够密封PD-L1上的疏水口袋,竞争性结合PD-L1受体;进一步在结肠癌MC38荷瘤人源化PD-1小鼠模型中证实了芹菜素能够阻断PD-1/PD-L1通路使T细胞持续激

活而达到抗肿瘤作用。LI等^[59]利用ELISA技术从大约800种中草药提取物中筛选PD-1免疫检查点抑制剂,发现圣草酚、漆黄素、槲皮素和甘草素这4种天然黄酮类化合物能够在竞争性ELISA实验中阻断PD-1/PD-L1的相互作用。槲皮素是广泛存在于许多植物的茎皮、花、叶、芽、种子、果实中的黄酮醇类化合物,能够在PD-L1高表达的乳腺癌和肺癌细胞中以高亲和力特异性结合PD-L1,阻断PD-1/PD-L1的相互作用,重新激活和增强外周血单个核细胞对癌细胞的杀伤活性^[60]。有研究^[61-62]指出,EGCG不仅能抑制PD-L1的表达,还能稳定地与PD-L1二聚体结合域的关键残基Ile54、Tyr56、Met115、Ala121和Tyr123结合,从而直接靶向PD-L1二聚体来抑制PD-1/PD-L1相互作用。此外,ELISA实验和表面等离子共振技术^[63]或生物膜干涉技术^[64]组合测定的数据显示,山柰酚具有活性PD-1/PD-L1抑制剂的特性,能够显著地抑制PD-1/PD-L1相互作用,提示山柰酚在肿瘤免疫治疗中具备巨大的潜力。

3.3 与免疫检查点抑制剂协同作用增强抗肿瘤免疫疗效

ICI阻断免疫检查点受体的免疫疗法已在多种肿瘤类型中取得成功,然而大多数肿瘤对ICI的反应不佳^[65-66]。因此,基于免疫检查点阻断的多种联合治疗的研究和挖掘工作也是一大热点,其中包括天然黄酮类化合物与ICI的联合应用的研究。天然产物最具代表性的优点之一是协同效应,与ICI联合治疗的研究中已经显示出显著的协同作用,在增强抗肿瘤免疫治疗方面表现出色。

JIANG等^[45]发现,在Lewis肺癌模型中,单独应用抗PD-1单抗未能有效抑制肿瘤生长,而联合应用芹菜素和抗PD-1单抗可以通过增加CD8⁺T细胞群和TNF- α 的产生,降低肺癌细胞中PD-L1的表达,从而刺激免疫反应并减小肿瘤体积,实现协同作用。CAO等^[67]制备了负载木犀草素靶向PD-L1抗体的PLGA/脂质体纳米粒,发现该复合物能够显著增强抗PD-L1抗体在肝癌HepG2细胞中的药物摄取和吸收。从中药葛根分离出来的异黄酮——葛根素可以通过调节ROS水平来减少癌症相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)的数量,消除TNBC模型中的物理屏障,使T细胞在TME中的浸润比对照组增加2倍,高水平的T细胞浸润使肿瘤对抗PD-L1抗体治疗增敏^[68]。在实验性小鼠MC38肿瘤模型中,LIU等^[69]发现,与单独使用PD-L1阻断剂相比,联合应用PD-L1阻断剂和越橘花青素治疗显示出更高的CD8⁺T细胞占肿瘤组织总淋巴细胞比例,以及更强的抗肿瘤免疫活性,证实了越橘花青素对PD-L1抗体具有增强作用。WANG等^[70]发现,越橘花

青素每天灌胃可能通过调节肠道菌群来增强PD-L1抗体的抗肿瘤效率;淫羊藿素通过增加CD8⁺T细胞和效应记忆T细胞浸润,同时抑制MDSC和中性粒细胞中PD-L1的表达来增强实验性小鼠MC38肿瘤模型中抗PD-1/CTLA-4治疗效果^[71]。另外,一项单臂I期临床试验(NCT02496949)^[34]和一项多中心单臂II期临床试验(NCT01972672)^[72]对免疫调节剂淫羊藿素的安全性、总生存期、免疫动力学和晚期肝癌中PD-L1的表达进行了初步探讨,发现淫羊藿素具有良好的临床安全性和免疫调节疗效,改善的总生存期与晚期肝癌患者亚组有关,使III期临床试验的安全性和免疫反应有效性都得到了保证。

4 结 语

有越来越多的证据表明,将抗肿瘤药物与天然化合物结合可能是设计有效临床试验的一种有前途方法^[73],特别是将ICI与能够精确识别免疫系统和肿瘤分子活性的天然黄酮类化合物结合,可能是克服当前抗PD-1/PD-L1免疫疗法局限性的更安全有效的选择^[74]。虽然天然黄酮类化合物具有许多优点,在抗肿瘤免疫治疗中表现出了极大的优势和潜能,但是不可否认它也有着许多不足,比如生物利用度低、水溶性差、药代动力学和药效学特性较差等缺点,这些都是在研究探索中不可忽略的问题和需要克服的难题。与其他植物化合物相比,大多数不溶于水的黄酮类化合物在结肠中积累,在结肠中被微生物酶降解和进行生物转化,另外其在酸性和碱性环境、不合适的温度和酶条件下容易变性,这是许多研究中出现体内体外结果差异较大的重要原因^[75]。可想而知,天然植物化合物在肿瘤治疗中的具体药效学机制非常复杂。因此,从植物中开发新的ICI仍然具有很大的挑战性^[76]。为了阐明这些化合物用作小分子ICI或抗PD-1/PD-L1抑制剂的佐剂是否具有足够的治疗潜力,还需要更进一步的机制和临床研究。尽管面临许多挑战,但仍然相信,天然黄酮类化合物有望成为新型ICI或ICI治疗的有效佐剂,在未来肿瘤治疗中取得更多突破,改善预后,为肿瘤患者带来更多福音。

[参 考 文 献]

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] WANG Y C, ZHANG H, LIU C, *et al.* Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 111[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9386972/>.

- DOI: 10.1186/s13045-022-01325-0.
- [3] PERRINO M, VINCENZO F D, CORDUA N, *et al.* Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and predictive biomarkers in malignant mesothelioma: work still in progress[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1121557[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9911663/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1121557.
- [4] NAIMI A, MOHAMMED R N, RAJI A, *et al.* Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 44[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8991803/>. DOI: 10.1186/s12964-022-00854-y.
- [5] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, *et al.* PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 345-362. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5.
- [6] YIN Q N, WU L Y, HAN L Z, *et al.* Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1167975[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37304306/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1167975.
- [7] DONG S T, GUO X N, HAN F, *et al.* Emerging role of natural products in cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1163-1185. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.08.020.
- [8] HUO J L, FU W J, LIU Z H, *et al.* Research advance of natural products in tumor immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 972345[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159787/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972345.
- [9] ZHOU Y B, WANG F L, LI G D, *et al.* From immune checkpoints to therapies: understanding immune checkpoint regulation and the influence of natural products and traditional medicine on immune checkpoint and immunotherapy in lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1340307[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10902058/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1340307.
- [10] SHEN N, WANG T F, GAN Q, *et al.* Plant flavonoids: classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity[J/OL]. *Food Chem*, 2022, 383: 132531[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413752/>. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132531.
- [11] ULLAH A, MUNIR S, BADSHAH S L, *et al.* Important flavonoids and their role as a therapeutic agent[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5243[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187049/>. DOI: 10.3390/molecules25225243.
- [12] CHEN S, WANG X J, CHENG Y, *et al.* A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(13): 4982[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10343696/>. DOI: 10.3390/molecules28134982.
- [13] ZHUANG W B, LI Y H, SHU X C, *et al.* The classification, molecular structure and biological biosynthesis of flavonoids, and their roles in biotic and abiotic stresses[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(8): 3599[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10147097/>. DOI: 10.3390/molecules28083599.
- [14] TAN Z Y, DENG J, YE Q X, *et al.* The antibacterial activity of natural-derived flavonoids[J]. *Curr Top Med Chem*, 2022, 22(12): 1009-1019. DOI: 10.2174/1568026622666220221110506.
- [15] YIN D, CAO J Y, YANG Y, *et al.* Quercetin alleviates tubulointerstitial inflammation by inhibiting exosomes-mediated crosstalk between tubular epithelial cells and macrophages[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(5): 1051-1067. DOI: 10.1007/s00011-023-01730-2.
- [16] SIMUNKOVA M, BARBIERIKOVA Z, JOMOVA K, *et al.* Antioxidant vs. prooxidant properties of the flavonoid, kaempferol, in the presence of Cu(II) ions: a ROS-scavenging activity, Fenton reaction and DNA damage study[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1619[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915082/>. DOI: 10.3390/ijms22041619.
- [17] MALLA A M, DAR B A, ISAEV A B, *et al.* Flavonoids: a reservoir of drugs from nature[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(7): 772-786. DOI: 10.2174/1389557522666220420102545.
- [18] WANG Z X, MA J, LI X Y, *et al.* Quercetin induces p53-independent cancer cell death through lysosome activation by the transcription factor EB and reactive oxygen species-dependent ferroptosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(5): 1133-1148. DOI: 10.1111/bph.15350.
- [19] LANG S J, SCHMIECH M, HAFNER S, *et al.* Chrysoferol, a flavonol from *Artemisia annua*, induces ERK1/2-mediated apoptosis in triple negative human breast cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4090[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312517/>. DOI: 10.3390/ijms21114090.
- [20] WU J Y, ZHOU T Y, WANG Y X, *et al.* Mechanisms and advances in anti-ovarian cancer with natural plants component[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5949[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8512305/>. DOI: 10.3390/molecules26195949.
- [21] TULI H S, JOSHI H, VASHISHTH K, *et al.* Chemopreventive mechanisms of amentoflavone: recent trends and advancements[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(5): 865-876. DOI: 10.1007/s00210-023-02416-6.
- [22] ROSZKOWSKI S. Application of polyphenols and flavonoids in oncological therapy[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4080[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10220832/>. DOI: 10.3390/molecules28104080.
- [23] RI M H, MA J, JIN X J. Development of natural products for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy against cancer[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114370[2024-08-10]. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114370.
- [24] YI M, ZHENG X L, NIU M K, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780712/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
- [25] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [26] NAIDOO J, MURPHY C, ATKINS M B, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e006398[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10069596/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006398.
- [27] JING Y, YANG J W, JOHNSON D B, *et al.* Harnessing big data to characterize immune-related adverse events[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 269-280. DOI: 10.1038/s41571-021-00597-8.
- [28] GAIKWAD S, AGRAWAL M Y, KAUSHIK I, *et al.* Immune checkpoint proteins: Signaling mechanisms and molecular interactions in cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 137-150. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.014.

- [29] LI L Z, ZHANG Y L, HU W M, *et al.* MTHFD2 promotes PD-L1 expression *via* activation of the JAK/STAT signalling pathway in bladder cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(19): 2922-2936. DOI: 10.1111/jcmm.17863.
- [30] LI N, GENG F, LIANG S M, *et al.* USP7 inhibits TIMP2 by up-regulating the expression of EZH2 to activate the NF- κ B/PD-L1 axis to promote the development of cervical cancer[J/OL]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110351[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35523402/>. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110351.
- [31] SONG L J, ZHU S M, LIU C, *et al.* Baicalin triggers apoptosis, inhibits migration, and enhances anti-tumor immunity in colorectal cancer *via* TLR4/NF- κ B signaling pathway[J/OL]. *J Food Biochem*, 2022, 46(3): e13703[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742464/>. DOI: 10.1111/jfbc.13703.
- [32] LIU X S, XING Y, LI M Y, *et al.* Licochalcone A inhibits proliferation and promotes apoptosis of colon cancer cell by targeting programmed cell death-ligand 1 *via* the NF- κ B and Ras/Raf/MEK pathways[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113989 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677006/>. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113989.
- [33] RONG W H, WAN N Y, ZHENG X, *et al.* Chrysin inhibits hepatocellular carcinoma progression through suppressing programmed death ligand 1 expression[J/OL]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153867 [2024-08-10]. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153867.
- [34] KONGTAWELERT P, WUDTIWAI B, SHWE T H, *et al.* Inhibitory effect of hesperidin on the expression of programmed death ligand (PD-L1) in breast cancer[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(2): 252[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024188/>. DOI: 10.3390/molecules25020252.
- [35] MO D L, ZHU H, WANG J, *et al.* Icaritin inhibits PD-L1 expression by Targeting Protein I κ B Kinase A[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(4): 978-988. DOI: 10.1002/eji.202048905.
- [36] FAN Y, LI S, DING X Y, *et al.* First-in-class immune-modulating small molecule Icaritin in advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results of safety, durable survival and immune biomarkers[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 279[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437929/>. DOI: 10.1186/s12885-019-5471-1.
- [37] ABIKO K, HAMANISHI J, MATSUMURA N, *et al.* Dynamic host immunity and PD-L1/PD-1 blockade efficacy: developments after “IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer”[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(3): 461-467. DOI: 10.1038/s41416-022-01960-x.
- [38] FRONTZEK F, STAIGER A M, WULLENKORD R, *et al.* Molecular profiling of EBV associated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2023, 37(3): 670-679. DOI: 10.1038/s41375-022-01804-w.
- [39] FORLENZA C J, CHADBURN A, GIULINO-ROTH L. Primary mediastinal B-cell lymphoma in children and young adults[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(3): 323-330. DOI: 10.6004/jncn.2023.7004.
- [40] CHEN Y C, HE X L, QI L, *et al.* Myricetin inhibits interferon- γ -induced PD-L1 and IDO1 expression in lung cancer cells[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114940[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120895/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114940.
- [41] WUDTIWAI B, MAKEUDOM A, KRISANAPRAKORNKIT S, *et al.* Anticancer activities of hesperidin *via* suppression of up-regulated programmed death-ligand 1 expression in oral cancer cells[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5345[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8434411/>. DOI: 10.3390/molecules26175345.
- [42] TALIB W H, AWAJAN D, ALQUDAH A, *et al.* Targeting cancer hallmarks with epigallocatechin gallate (EGCG): mechanistic basis and therapeutic targets[J/OL]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1373[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10976257/>. DOI: 10.3390/molecules29061373.
- [43] RAVINDRAN MENON D, LI Y, YAMAUCHI T, *et al.* EGCG inhibits tumor growth in melanoma by targeting JAK-STAT signaling and its downstream PD-L1/PD-L2-PD1 axis in tumors and enhancing cytotoxic T-cell responses[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(11): 1081[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8618268/>. DOI: 10.3390/ph14111081.
- [44] 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/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 261 [2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206930/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0929-6.
- [45] JIANG Z B, WANG W J, XU C, *et al.* Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 36-48. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.05.019.
- [46] KE M Y, ZHANG Z H, XU B Y, *et al.* Baicalein and baicalin promote antitumor immunity by suppressing PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105824[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437792/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105824.
- [47] LIU M J, LI C F, QU J K, *et al.* Baicalein enhances immune response in TNBC by inhibiting leptin expression of adipocytes[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(10): 3834-3847. DOI: 10.1111/cas.15916.
- [48] DENG X X, LIU X Q, HU B, *et al.* Upregulation of MTHFD2 is associated with PD-L1 activation in bladder cancer *via* the PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(2): 14[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9869724/>. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5217.
- [49] QUAN Z H, YANG Y, ZHENG H M, *et al.* Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2022, 13(13): 3434-3443. DOI: 10.7150/jca.77619.
- [50] RUGAMBA A, KANG D Y, SP N, *et al.* Silibinin regulates tumor progression and tumorsphere formation by suppressing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(7): 1632[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307196/>. DOI: 10.3390/cells10071632.
- [51] 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/OL]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2071[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222340/>. DOI: 10.3390/molecules23082071.
- [52] HAN J H, LEE E J, PARK W, *et al.* Cosmosiin induces apoptosis in colorectal cancer by inhibiting PD-L1 expression and inducing ROS [J/OL]. *Antioxidants*, 2023, 12(12): 2131[2024-08-10]. <https://www.>

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10740471/. DOI: 10.3390/antiox12122131.
- [53] ZHAO J, LENG P, XU W, *et al.* Investigating the multitarget pharmacological mechanism of ursolic acid acting on colon cancer: a network pharmacology approach[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9980949[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203398/>. DOI: 10.1155/2021/9980949.
- [54] SELLAM L S, ZAPPASODI R, CHETTIBI F, *et al.* Silibinin down-regulates PD-L1 expression in nasopharyngeal carcinoma by interfering with tumor cell glycolytic metabolism[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 690: 108479[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507490/>. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108479.
- [55] CUYÀS E, PÉREZ-SÁNCHEZ A, MICOL V, *et al.* STAT3-targeted treatment with silibinin overcomes the acquired resistance to crizotinib in ALK-rearranged lung cancer[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15 (24): 3413-3418. DOI: 10.1080/15384101.2016.1245249.
- [56] PENG F, XIONG L, PENG C. (-)-sativan inhibits tumor development and regulates miR-200c/PD-L1 in triple negative breast cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 251. DOI: 10.3389/fphar.2020.00251.
- [57] RUI M J, ZHANG W, MI K, *et al.* Design and evaluation of α -helix-based peptide inhibitors for blocking PD-1/PD-L1 interaction[J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 2): 126811[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690647/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126811.
- [58] CHOI J G, KIM Y S, KIM J H, *et al.* Anticancer effect of *Salvia plebeia* and its active compound by improving T-cell activity via blockade of PD-1/PD-L1 interaction in humanized PD-1 mouse model[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598556[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674495/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.598556.
- [59] LI W, KIM T I, KIM J H, *et al.* Immune checkpoint PD-1/PD-L1 CTLA-4/CD80 are blocked by *Rhus verniciflua* stokes and its active compounds[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4062[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891444/>. DOI: 10.3390/molecules24224062.
- [60] JING L, LIN J R, YANG Y, *et al.* Quercetin inhibiting the PD-1/PD-L1 interaction for immune-enhancing cancer chemopreventive agent[J]. *Phyther Res*, 2021, 35(11): 6441-6451. DOI: 10.1002/ptr.7297.
- [61] GUO Y, LIANG J H, LIU B P, *et al.* Molecular mechanism of food-derived polyphenols on PD-L1 dimerization: a molecular dynamics simulation study[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10924[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8535905/>. DOI: 10.3390/ijms222010924.
- [62] GUO Y, GUO Y L, GUO Z C, *et al.* Effect of fragment 1 on the binding of epigallocatechin gallate to the PD-L1 dimer explored by molecular dynamics[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7881[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10708077/>. DOI: 10.3390/molecules28237881.
- [63] LI H F, SEERAM N P, LIU C, *et al.* Further investigation of blockade effects and binding affinities of selected natural compounds to immune checkpoint PD-1/PD-L1[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 995461[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9511049/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.995461.
- [64] KIM J H, KIM Y S, CHOI J G, *et al.* Kaempferol and its glycoside, kaempferol 7-O-rhamnoside, inhibit PD-1/PD-L1 interaction *in vitro* [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3239[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247329/>. DOI: 10.3390/ijms21093239.
- [65] LI Z Y, WU X, ZHAO Y J, *et al.* Clinical benefit of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 utilization among different tumors[J]. *MedComm*, 2021, 2(1): 60-68. DOI: 10.1002/mco2.61.
- [66] MAO Y Z, XIE H, LV M Y, *et al.* The landscape of objective response rate of anti-PD-1/L1 monotherapy across 31 types of cancer: a system review and novel biomarker investigating[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2483-2498. DOI: 10.1007/s00262-023-03441-3.
- [67] CAO X Q, WANG B. Targeted PD-L1 PLGA/liposomes-mediated luteolin therapy for effective liver cancer cell treatment[J]. *J Biomater Appl*, 2021, 36(5): 843-850. DOI: 10.1177/08853282211017701.
- [68] XU H, HU M Y, LIU M R, *et al.* Nano-puerarin regulates tumor microenvironment and facilitates chemo- and immunotherapy in murine triple negative breast cancer model[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 235: 119769[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093100/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119769.
- [69] 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/OL]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 175[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074734/>. DOI: 10.3390/microorganisms8020175.
- [70] 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. DOI: 10.1039/d0fo00255k.
- [71] HAO H B, ZHANG Q, ZHU H, *et al.* Icaritin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(12): 2235-2244. DOI: 10.1002/eji.201948225.
- [72] SUN Y, LI Q, XU J M, *et al.* A multicenter, single arm phase II trial of a small molecule immune-modulator icaritin: safety, overall survival, immune dynamics, and PD-L1 expression in advanced hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4077[2024-08-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4077. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4077.
- [73] DENT M, MATOBA N. Cancer biologics made in plants[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 61: 82-88. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.11.004.
- [74] LEE J, HAN Y, WANG W Y, *et al.* Phytochemicals in cancer immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11 (8): 1107[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8393583/>. DOI: 10.3390/biom11081107.
- [75] LIU K J, SUN Q, LIU Q, *et al.* Focus on immune checkpoint PD-1/PD-L1 pathway: new advances of polyphenol phytochemicals in tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 154: 113618[2024-08-10]. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113618.
- [76] YU Y X, WANG S, LIU Z N, *et al.* Traditional Chinese medicine in the era of immune checkpoint inhibitor: theory, development, and future directions[J/OL]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 59[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10199665/>. DOI: 10.1186/s13020-023-00751-7.

[收稿日期] 2024-08-12

[修回日期] 2024-10-26

[本文编辑] 向正华