

· 综 述 ·

肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的作用及
中医药干预研究进展秦静静 魏 颖 刘宝君 吾尼且木·吐拉克 崔 洁
滕方舟 汤蔚峰 朱学懿 易 拉 董竞成

肺癌是严重危害人类健康的一种疾病,为最常见恶性肿瘤,其患病率近年来呈上升趋势^[1]。2018 年,仅在美国就诊断出约 230 000 例肺癌新病例,150 000 多例死亡病例^[2]。尽管肺癌的筛查、诊断以及多模式治疗方法取得了进展,但新诊肺癌患者的总体 5 年存活率仍仅有 15% 左右^[2],而且大多数肺癌病例在疾病进展到较晚阶段才被诊断出。因此,肺癌的发病率和病死率仍然是一个亟待解决的全球健康问题。免疫机制在肺癌发生、发展、转移以及预后过程中都有着重要的作用。近年来,肿瘤在免疫治疗方面取得了许多重大突破,随着对肿瘤免疫发生和免疫耐受认识的不断深入,肺癌免疫治疗成为当前肿瘤研究的热点。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中白细胞的主要成分,有望成为新的肿瘤免疫治疗靶点。

中医药是我国肺癌临床综合治疗中的重要手段之一,其注重整体观念,认为人体是一个有机整体,人体的五脏六腑,通过经络系统的联系形成了一个完整的系统。肿瘤局部的细胞免疫与肿瘤细胞组成的 TME 亦存在着一个复杂的调节网络。因此,现代医学以 TME 为诊治策略的理念与中医学理论中“整体治疗”的理念相吻合。本文就 TAMs 在肺癌中的中西医进展做一综述。

1. TEM 与 TAMs

1.1 TME TME 是肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境,是指肺癌局部浸润的肿瘤细胞、间质细胞、免疫细胞及所分泌的活性介质等与肺癌细胞共同构成的局部内环境^[3]。肿瘤细胞可诱导内环境平衡的破坏,导致持续的增殖信号、血管生成、药物抵抗、肿瘤侵袭

和转移等一系列生物学行为的改变^[4]。在癌症的每个进展步骤中会形成不同的 TME,具有诱导肿瘤发生不良反应或有益后果的作用。其组成和功能在一定程度上反映了机体抗肿瘤的强度、反应性质及总体水平。因此,目前对肺癌的治疗方向逐渐从针对肺癌细胞本身拓展到在 TME 方面寻求突破。研究 TME 促进肺癌发展、转移的免疫调控机制,可以为肺癌的诊断和治疗提供新的启发和思路,从而建立有效的多角度、多靶点免疫疗法。

1.2 TAMs 在肿瘤进展期,受 TME 的影响,几种类型的炎性细胞被募集到肿瘤部位参与肿瘤相关炎症,例如淋巴细胞、粒细胞、成纤维细胞和单核-巨噬细胞。巨噬细胞浸润到 TME 中被称为 TAMs,是 TME 中白细胞的主要成分之一。在相应的趋化因子、细胞因子以及级联反应的作用下,巨噬细胞经历募集和极化,在肿瘤发展中起重要作用^[5,6]。

TAMs(表征为小鼠 F4/80⁺ CD11b⁺ Ly6C^{low} 或人类 CD11b⁺ CD14⁺ CD163⁺)^[7]根据表型发挥不同的作用。其在体内不同的微环境影响下可分别表现为两种活化类型:M1 型,即经典活化的巨噬细胞(classically activated macrophage)和 M2 型,替代性活化的巨噬细胞(alternatively activated macrophage)。M1 型巨噬细胞由 I 型辅助性 T 细胞因子和脂多糖诱导产生,表现为低表达 IL-10,高表达 IL-12、IL-13、NO,分泌 CXC 趋化因子配体 5[chemokine(C-X-C motif) ligand 5, CXCL5]、CXCL9、CXCL10 等,同时也可分泌多种促炎因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8 等杀伤病原体 and 肿瘤细胞,有强大的抗原提呈功能,表现为抗肿瘤作用^[5,8]。M2 型巨噬细胞可由 IL-4、IL-10 诱导产生,分泌 CC 趋化因子配体 17[chemokine(C-C motif) ligand 17, CCL17]、CCL22、CCL24 等,可高表达 IL-10,低表达 IL-12,有典型的 M2 型标志物,如 Arg-1、Ym1、CD209、CD206、CD163 等,介导清除碎片,组织修复和血管生成及肿

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81673916)

作者单位:复旦大学附属华山医院中西医结合科(上海 200040)

通讯作者:董竞成, Tel: 021-52888301, E-mail: jcdong2004@

126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200521. 014

瘤的免疫逃逸,因此具有促肿瘤作用^[5,8]。随着 TME 的变化,M1 型会向 M2 型转化,因此,实际上 TAMs 的功能更接近于 M2 型的表型功能,TAMs 的表型也可作为肿瘤预后的一项生物学指标。即 TAMs 中 M2 型所占比例越高,肿瘤预后越差。

2 趋化因子在肺癌 TAMs 中作用

2.1 趋化因子概述

趋化因子是一组大小为 8~10 kD 的可溶性小分子蛋白,在介导免疫细胞运输和淋巴组织发育中起重要作用,是细胞因子中最大的亚家族。根据蛋白质序列中前两个半胱氨酸(C)残基的位置可以进一步细分为四大类:即 CC-趋化因子,CXC-趋化因子,C-趋化因子和 CX3C-趋化因子^[9]。趋化因子受体是指能与趋化因子结合并发挥相应生物学功能的位于细胞膜上的特异性受体。总共有 28 个 CC 趋化因子(CCL1~CCL28)和 17 个 CXC 趋化因子(CXCL1~CXCL17)。相应地,有 10 种 CC 受体(CCR1~CCR10)和 6 种 CXC 受体(CXCR1~CXCR6)。此外,还有 6 种非典型趋化因子(ACKR)受体^[10]。尽管一些配体可以与多个受体结合,反之亦然,但配体与同源受体的结合亲和力大不相同。且不同免疫细胞表达不同的受体,受体和配体的表达还受不同肿瘤部位以及不同肿瘤阶段的调节,即受空间与时间上的调节。

在 TME 中,癌症和基质细胞均产生各种趋化因子配体,调节肿瘤免疫应答。一方面,这些配体可募集促进肿瘤的免疫细胞,如调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs),中性粒细胞,骨髓来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和 TAMs^[8]。也可募集 Th1 效应 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、NK 细胞等抗肿瘤免疫来抑制肿瘤的生长,侵袭和转移。此外,趋化因子对微环境中的非免疫细胞也有调节作用^[11],可通过增加募集血管内皮细胞、促进血管生成,进而促进肿瘤的发生发展和转移,亦可抑制血管生成。因此,趋化因子直接和间接地影响肿瘤免疫,塑造肿瘤免疫和生物表型,进而影响癌症进展、转移、治疗和患者结局。

2.2 CCL2-CCR2 对肺癌中 TAMs 的重要作用

尽管肿瘤中的 TAMs 可以源自组织驻留的巨噬细胞,但一些动物研究表明,TAMs 起源于血液中的经典单核细胞,其特征为 CD11b⁺ Ly6C⁺ CCR2⁺ (人类 CD14⁺⁺ CD16⁺ CCR2⁺)^[12]。例如,在 Lewis 鼠源性肺癌细胞(LLC)小鼠模型的皮下肿瘤中,LLC 细胞中 CCL2 基因的缺失减少了肿瘤中巨噬细胞的数量^[13]。胶质母细胞瘤的小鼠模型显示过继转移的 CCR2⁺核

细胞被募集到肿瘤中并分化成 TAMs,占肿瘤中总巨噬细胞群的 85%^[14]。而乳腺癌小鼠模型中,CCR2⁺单核细胞的下降减少了原发性肿瘤中 TAMs 的数量。此外,过继转移的 CCR2⁺单核细胞被募集到肿瘤中后分化成了 F4/80⁺巨噬细胞^[15]。也有学者通过研究人体非小细胞肺癌标本中 CCL2 的表达情况,发现其高于正常肺组织^[16]。这都说明了 CCL2-CCR2 的高表达是单核细胞募集和随后在肺癌等癌症中 TAMs 积累的关键决定因素。

2.3 CCL3-CCR1/CCR5 对肺癌中的 TAMs 的作用

尽管有研究表明 CCL2 在大多数实体瘤中为主要的 TAMs 诱导剂,但实际上抑制或阻断 CCL2 后只有约 50% TAMs 积累被抑制^[13,16]。这表明 CCL2-CCR2 信号传导可能在肺癌等大多数肿瘤中的 TAMs 积聚中起关键作用,而其他信号如 CCL5-CCR5、CCL20-CCR6、CXCL12-CXCR4 可以是替代或额外的化学诱导物途径。

有研究表明,新鲜分离的人单核细胞在体外分化为巨噬细胞时会降低 CCR2 的表达并同时增加 CCR1 的表达,并且在细胞内钙通量测定中,分化的巨噬细胞对 CCR1 配体 CCL3 的反应比单核细胞更高^[17]。这种变化也可能在肺癌微环境中发生。但 CCR1 的缺失不影响单核细胞的募集,而是阻止肺癌转移灶中 TAMs-癌细胞相互作用以及增加肺癌转移灶中 TAMs 的抗肿瘤作用^[18]。此外,还有研究表明,肺部感染新生隐球菌后,机体通过 CCL2 依赖性机制诱导 CCL3 表达,在有效阻断 CCL3 后肺中巨噬细胞的积累也减少了^[19],这说明 CCL2 诱导的 CCL3 表达可能是病理条件下肺中巨噬细胞积聚的常见机制。综上,CCL3-CCR1/CCR5 轴对于肺癌 TAMs 的募集和积聚可能也起着重要作用,是 CCL2-CCR2 以外的重要途径。

2.4 CXCL12-CXCR4 对肺癌的 TAMs 的作用

CXCL12-CXCR4 信号传导涉及免疫细胞肿瘤运输和肿瘤细胞生物学,能够募集树突状细胞以及 Tregs 细胞至 TME 中,促进肿瘤血管生成,对肿瘤的发展以及转移起重要作用。研究表明,阻断 CXCR4-CXCL12 信号传导可以减少肿瘤血管生成,侵袭性和肿瘤诱导的免疫抑制^[20]。在 LLC 肺癌细胞建立的皮下肿瘤中,化疗(环磷酰胺)治疗增加血管周围 CXCL12 的表达,并通过 CXCR4 将 TAMs 募集到血管周围区域^[21]。也有研究表明,CCL2 和 CXCL12 能够协同增强人单核细胞和巨噬细胞的体外迁移^[22]。

2.5 趋化因子拮抗剂对于肺癌的治疗前景与潜力

鉴于趋化因子及其受体在炎症性疾病中具有重要作

用,人们也逐渐将趋化因子作为自身免疫疾病和慢性炎症的靶向治疗方向之一。CCR5 拮抗剂(即 maraviroc)和 CXCR4 拮抗剂(即 plerixafor; 也称为 AMD3100)已被批准用于 HIV 感染和造血干细胞移植^[23]。然而,趋化因子和趋化因子受体的靶向治疗迄今未能在肺癌等肿瘤方面取得实际性进展与广泛应用。如上所述,趋化因子 CCL2、CCL3、CCL5、CXCL8、CXCL9、CXCL10 和 CXCL12 在人类癌症方面有相对较多地认识与研究。尽管趋化因子受体拮抗剂在癌症中的临床试验数量有限,但也有些阳性结果已被报道过。例如,CCR5 拮抗剂(maraviroc)治疗可减少肺部转移性肿瘤负荷^[24]。

如前所述,多种趋化因子促进 TAMs 的积累,一种肿瘤往往同时表达几种趋化因子配体,因此需要抑制多种趋化因子受体才能对肿瘤的发展及转移起到有效的治疗效果。故与免疫疗法相结合是预防恶性肿瘤发展的另一种大有潜力的治疗策略^[25]。然而,趋化因子拮抗剂如何鉴定具体信号组合、趋化因子如何促进在不同条件(例如,肿瘤起源,转移部位和进展阶段)下肿瘤中的 TAMs 积累的不同程度等还未完全明确,因此“还需要进一步研究”。

3. 中医药对肺癌相关巨噬细胞的调节作用

3.1 中医学对肺癌与 TAMs 的认识 肺癌属中医学“肺积”“咳嗽”“胸痛”“咯血”“息贲”“肺癰”等范畴。中医学认为,肺癌主要病因病机为本虚标实,正虚之内因为主,外因通过正虚表现为恶毒内侵,与瘀血、痰浊等相杂,合而生变,终成癌变。《灵枢·刺节真邪》说肿瘤为“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内著”。正气虚伴随着肿瘤的发生、发展、治疗及预后的全过程,因此采用“扶正”为主治则治法应贯穿肺癌诊治的全过程。

TME 中 TAMs 是一类朝向 M2 型巨噬细胞分化的细胞群,具有抗原提呈功能低下的特点,可导致肿瘤免疫逃逸。这种免疫逃逸是中医学“正气虚损”表现之一,因此采用“扶正”法干预肿瘤免疫抑制微环境,使 M2 型 TAMs 向 M1 型转化,从整体角度观察分析 TME 与中医药调控免疫的关系具有重要的临床意义。

3.2 中药复方及单体对肺癌中 TAMs 的调节作用 中药在调节 TME 中起着关键作用,包括重塑免疫抑制微环境,缺氧微环境,血管生成/淋巴管生成和细胞外基质等作用,因此从临床有效方剂或相关药典、古籍中高频记载的抗癌中药中寻找潜力单体或复方,调控 TAMs 以调节免疫反应,有望成为肺癌治疗以及抗癌药物开发的新策略。

补肺汤是临床上常用于治疗肺癌的一种经典复方。它由 6 种中药组成,即党参、五味子、地黄、黄芪、紫菀和桑白皮。Pang L 等^[26]在已证明补肺汤可以降低肺部炎症程度,使肺纤维化明显减少的前期研究下,发现补肺汤可以通过降低体内 PD-L1、IL-10 和 CD206 蛋白的表达从而起到抗肿瘤、降低 M2 型 TAMs 促肿瘤效应的作用。清热活血方由赤芍和黄芩 1:1 组成,常用于治疗呼吸系统慢性炎症性疾病和免疫功能低下疾病,有研究证明,其可通过阻断 CXCL12-CXCR4 作用及降低 JNK2-STAT 磷酸化,同时降低精氨酸酶 1(Arg-1)的表达,增加诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达来减少 M2 型 TAMs 的积累,促进 TAMs 向 M1 型转化^[27]。

来源于中药的多个单体可干预巨噬细胞极化,如从黄芪中分离出的皂苷成分黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)。体内实验证明,AS-IV 可显著抑制肿瘤生长并减少 Lewis 肺癌的转移数量,通过阻断腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号传导途径、降低 IL-13 和 IL-4 来减少 TAMs 中 M2 型比例^[28]。在非小细胞肺癌小鼠模型中,葛根素对于 M2 型细胞具有直接抑制作用,并可通过调节细胞外调节蛋白激酶通路[mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 pathway, MEK/ERK 1/2 pathway]从而部分抵消 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞极化与转移,起到抗肿瘤效应^[29]。黄芩素通过抑制 iNOS、COX-2 和 TNF- α 的 mRNA 表达而发挥抗肿瘤作用,减少 TAMs 聚集^[30]。汉黄芩素也有抗癌疗效,对 TAMs 和血管生成具有明显的抑制作用^[31]。芍药甙可通过抑制 M2 型 TAMs 激活来减少 LLC 的肺转移^[32]。

4 小结

目前,人们对肺癌的认识已经不仅仅局限于肿瘤本身,而更多的关注 TME 对肿瘤发展、转移以及预后的影响,治疗手段也不局限于手术、化疗、放疗等一般综合模式。TAMs 作为肺癌微环境中的主要组成成分之一,其不同的表型对肿瘤有不同的作用,但在肿瘤中主要起促进肿瘤发展以及转移的作用。TAMs 受肿瘤和基质细胞释放的趋化因子调节,相对已知的与肺癌 TAMs 相关的趋化因子有 CCL2、CCL3、CXCL12 等,而阻断趋化因子信号传导能够破坏 TAMs 等细胞的促肿瘤作用,这是预防恶性肿瘤发展的有效措施。中医药对肺癌的治疗起重要作用,越来越多的研究表明其可有效调节肺癌微环境。现代研究也证明了诸如补肺

汤、黄芪甲苷等中药复方与单体的抗肿瘤疗效及对肺癌 TAMs 极化的调控作用^[26,28]。

TAMs 在肺癌治疗中有很大的发展潜力,将西医对趋化因子等靶向治疗与中医对肺癌微环境和 TAMs 的整体调节作用结合,有望成为未来研究的新方向,但还存在肺癌中 TAMs 的多个趋化因子-趋化因子受体之间的相互关系以及不同发展阶段与部位的具体调控方式不明确,趋化因子拮抗剂临床试验、中医药对 TAMs 的相关研究过少等问题,有待进一步研究与解决。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 3 (13): 143-158.
- [4] 蒋国梁,朱雄增主编. 临床肿瘤病学概论 [M]. 第 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2013: 40-41.
- [5] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (7): 399-416.
- [6] Franklin RA, Li MO. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(1): 20-34.
- [7] Argyle D, Kitamura T. Targeting macrophage-recruiting chemokines as a novel therapeutic strategy to prevent the progression of solid tumors [J]. *Front Immunol*, 2018, 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02629.
- [8] Chen Z, Feng X, Herting CJ, et al. Cellular and molecular identity of tumor-associated macrophages in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (77): 78.
- [9] Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659-702.
- [10] Bachelier F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected] LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 1-79.
- [11] 曹芽. CC 族和 CXC 族炎症趋化因子在 NSCLC 微环境中的表达及临床意义 [D]. 江苏: 苏州大学, 2017.
- [12] Lahmar Q, Keirsse J, Laoui D, et al. Tissue-resident versus monocyte-derived macrophages in the tumor microenvironment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 23-34.
- [13] Nakatsumi H, Matsumoto M, Nakayama KI. Non-canonical pathway for regulation of CCL2 expression by an mTORC1-FOXK1 axis promotes recruitment of tumor-associated macrophages [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(9): 2471-2486.
- [14] Chen Z, Feng X, Herting CJ, et al. Cellular and molecular identity of tumor-associated macrophages in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (9): 2266-2278.
- [15] Franklin RA, Liao W, Sarkar A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages [J]. *Science*, 2014, 344(6186): 921-925.
- [16] Arenberg DA, Keane MP, DiGiovine B, et al. Macrophage infiltration in human non-small-cell lung cancer: the role of CC chemokines [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49(2): 63-70.
- [17] Kaufmann A, Salentin R, Gerns D, et al. Increase of CCR1 and CCR5 expression and enhanced functional response to MIP-1 alpha during differentiation of human monocytes to macrophages [J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(2): 248-252.
- [18] Kitamura T, Qian BZ, Soong D, et al. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7): 1043-1059.
- [19] Huffnagle GB, Strieter RM, McNeil LK, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) is required for the efferent phase of pulmonary cell-mediated immunity to a *Cryptococcus neoformans* infection [J]. *J Immunol*, 1997, 159(1): 318-327.
- [20] Lapteva N, Yang AG, Sanders DE, et al. CXCR4 knockdown by small interfering RNA abrogates breast tumor growth *in vivo* [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(1): 84-89.
- [21] Hughes R, Qian BZ, Rowan C, et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3479-3491.

- [22] Gouwy M, Struyf S, Noppen S, et al. Synergy between coproduced CC and CXC chemokines in monocyte chemotaxis through receptor-mediated events[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(2): 485–495.
- [23] Horuk R. Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 23–33.
- [24] Halvorsen EC, Hamilton MJ, Young A, et al. Maraviroc decreases CCL8-mediated migration of CCR5 (+) regulatory T cells and reduces metastatic tumor growth in the lungs[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(6): e1150398.
- [25] Cassetta L, Kitamura T. Macrophage targeting: opening new possibilities for cancer immunotherapy[J]. *Immunology*, 2018, 155(3): 285–293.
- [26] Pang L, Han S, Jiao Y, et al. Bu Fei Decoction attenuates the tumor associated macrophage stimulated proliferation, migration, invasion and immunosuppression of non-small cell lung cancer, partially via IL-10 and PD-L1 regulation[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 25–38.
- [27] Xu F, Cui W, Zhao Z, et al. Targeting tumor microenvironment: Effects of Chinese herbal formulae on macrophage-mediated lung cancer in mice[J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2017, doi: 10.1155/2017/7187168.
- [28] Xu F, Cui WQ, W Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 207.
- [29] Kang H, Zhang J, Wang B, et al. Puerarin inhibits M2 polarization and metastasis of tumor-associated macrophages from NSCLC xenograft model via inactivating MEK/ERK 1/2 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 545–554.
- [30] Fan GW, Zhang Y, Jiang X, et al. Anti-inflammatory activity of baicalein in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via estrogen receptor and NF- κ B-dependent pathways[J]. *Inflammation*, 2013, 36(6): 1584–1591.
- [31] Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1): 57–68.
- [32] Wu Q, Chen GL, Li YJ, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12): 925–932.

(收稿: 2019-10-31 在线: 2020-05-29)

责任编辑: 赵芳芳

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2018 年 SCI 影响因子为 1.445

2019 年 6 月 20 日科睿唯安公布 2018 年 Journal Citation Reports, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM,《中国结合医学杂志》) 影响因子为 1.445, 较 2017 年稳步提升。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。本刊由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。编委会由国内外 124 名专家组成, 大陆以外编委 75 名, 占比为 60%, 充分显示了国际化办刊理念。在此, 我们向广大期刊编委、审稿专家、作者和读者以及长期关注和支持我刊发展的各界人士表示诚挚感谢!

本刊 2012—2015 年接受中国科协英文期刊国际影响力提升计划 C 类资助。2012—2018 年被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊。本刊也是国际出版伦理委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 成员; 采用 Scholar One 系统实现所有来稿网上投稿。

本刊以创办国际化期刊为目标, 面向结合医学基础与临床各领域, 不断促进结合医学发展。欢迎大家积极投稿、赐稿并引用本刊论文。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好的服务!