

· 综述 ·

中药复方治疗肺癌的作用机制研究进展[※]

马伟丽^{1,2} 靳晓峰^{1,2} 郭鹏翔^{1,2} 史巧霞^{1,2}▲ 靳子明^{1,2}

摘要 中药复方治疗肺癌以补益肺肾、补气养阴为主,并辅以活血化瘀、解毒散结,通过多途径、多层次和多靶点协同改善肺癌患者的症状,具有疗效高、不良反应低的优势。中药复方可以通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转肿瘤细胞耐药性以及调控相关信号通路等作用机制提高治疗肺癌的效果。本文对近年来中药复方治疗肺癌的作用机制进行综述。

关键词 肺癌;中药复方;作用机制;细胞凋亡;信号通路

肺癌已经成为我国居民的死亡因素之一,其发病率和死亡率逐年上升,成为人类癌症死亡的主要原因^[1]。目前肺癌主要依赖外科手术、放射治疗、化学药物治疗的综合治疗方案。然而,肺癌早期发现率较低,大多数患者确诊时已进入中晚期,手术的机会大为减少,而单纯放、化疗及各类化学药物的不良反应使其临床应用受到限制。中医药在肺癌治疗中具有显著的效果,还具有不良反应低、多靶点作用等优势,成为肺癌研究的热点^[2]。中药复方治疗肺癌主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转肿瘤细胞耐药性、调节细胞信号转导等多途径发挥抗肿瘤作用。本文总结了近年来中药复方治疗肺癌的相关机制,以期临床中药抗肺癌提供更多理论依据。

1 中医对肺癌病机的认识

肺癌归属于中医学“肺积”“咳嗽”“瘤病”的范畴,病位在肺,多涉及脾、肾脏,属本虚标实之证^[3-4]。《黄帝内经》载“正气存内,邪不可干”“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。正气虚损,阴阳失调,脏腑功能发生障碍,使机体抵抗力降低,邪气乘虚袭肺,积于胸中,

宣降失司,肺气郁则气机不利,络脉受阻,血行凝滞,脾虚湿蕴则聚津为痰,痰邪蕴久则化热,气滞、血瘀、痰凝、热毒胶结于肺,日久形成积块而为肺部肿瘤。中医学者认为抗肿瘤应该“扶正”与“祛邪”兼顾,才能够更好地平衡机体内环境。因此肺癌的治疗既要抑制癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移以及抗血管生成,此为“祛邪”;又要提高机体免疫力,调理肺、脾等虚证,此为“扶正”。

周岱翰教授^[5]认为,肺癌病机虚实夹杂,邪实与正虚均随疾病的进展不断加重,诊疗时应注重整体观念与辨证论治,处方用药强调辨证与辨病结合,不能一味见瘤治瘤,常常寒温并用,攻补兼施。贾英杰教授^[6]认为,肺癌应从毒疮的角度认识,因外观肿瘤凹凸不平且腐溃疮蚀;其主张将卫气营血与三焦辨证相结合的温病学辨证方法应用于肺癌的诊疗。徐振晔教授^[7]认为,肺癌的病机主要为肺肾两虚,因此主张肺、肾联合治疗,并指出临床选择抗癌中药时要注重归经理论,避免大处方,精选提炼用药。

2 中药复方治疗肺癌的作用机制

中药复方治疗肺癌是在中医的整体观念下,强调机体的整体平衡,扶正祛邪,从而达到治疗肺癌的目的。中药复方中的部分中药能够调理脾胃、益气养阴、滋养肺脏等,从而增强机体的正气,提高机体的抵抗力和免疫功能,这有助于机体抵抗肿瘤的侵袭,减缓肿瘤的生长和转移;部分中药具有祛邪化痰、清热解毒的作用,能够调理气血,消散肿块,促使肿瘤组织坏死、吸收和排出,从而抑制肿瘤的发展。肺癌常伴有炎症和氧化应激的情况,中药复方中的一些成分具

※基金项目 国家中医药管理局杨锡仓全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2022]75号);国家自然科学基金项目(No.82360944);甘肃省科技厅科技重大专项-2022年中医药产业创新联合体项目(No.22ZD6FA021-4)

▲通信作者 史巧霞,女,主任药师。研究方向:中药鉴定及品质评价、医院制剂研发。E-mail:545776735@qq.com

•作者单位 1.甘肃中医药大学附属医院(甘肃 兰州 730020);2.杨锡仓全国名老中医药专家传承工作室(甘肃 兰州 730020)

有清热解毒、抗炎、抗氧化作用,可以降低肿瘤周围炎症反应,减轻氧化损伤,抑制肿瘤的生长。此外,中药复方可能影响肿瘤细胞的信号传导通路,如 PI3K/Akt、MAPK 等通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。中药复方抗肺癌的作用途径及机制见表 1。

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是个复杂的过程,目前已发现多种凋亡抑制分子,包括 P35、CrmA、IAPs、FLIPs 以及 Bcl-2 家族的凋亡抑制分子。Bcl-2 家族既有抗凋亡作用,也有促凋亡作用。而肿瘤细胞失控生长,过度增殖,从细胞凋亡的角度看则是肿瘤的凋亡机制受到抑制,从而不能正常进行细胞死亡清除的结果^[8]。因此,肿瘤的治疗则需重建肿瘤细胞的凋亡信号传递系统,抑制肿瘤细胞生存基因的表达,激活死亡基因的表达。

研究发现,补中益气汤通过诱导耐药肺癌细胞上皮-间充质转化(EMT)典型形态消失,上调相关凋亡蛋白 Fas、FasL 表达量^[9];调节 Bad、核转录因子 κ B (NF- κ B)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-9、Survivin 和 mTOR 等因子^[10];降低表皮生长因子(EGFR)、NF- κ B、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、蛋白质酪氨酸激酶-1(JAK1)、转录活化蛋白 1(STAT1)的表达水平^[11-12];降低小鼠脾脏中 T 细胞 Fas 蛋白的表达^[13]等作用途径发挥促进肿瘤细胞凋亡的作用。益气除痰方能抑制 Akt 的磷酸化水平及其下游调控蛋白 FoxO3a 的磷酸化水平,激活内源性凋亡途径^[14];上调 Caspase-4、DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)蛋白的表达,下调 Caspase6 核纤层蛋白 B1(LaminB1)的表达,进而诱导细胞凋亡^[15-16];升高内质网应激蛋白活化转录因子 4(ATF4)、C/EBP 同源蛋白(CHOP)的表达来促使细胞凋亡,进而发挥抗肺癌的作用^[17]。消岩汤通过调节 AKT1-mTOR 通路来下调耐药相关蛋白(LRP)、P-糖蛋白(P-gp)、高表达 Bcl-2 相互作用蛋白(Beclin1)以及高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)基因的表达,减少自噬,促进细胞凋亡,从而发挥抗肺癌作用^[18]。温下方下调 Bcl-2 表达,上调 Bax 和 p53 表达来促进细胞凋亡是其发挥抗肺癌的作用机制之一^[19]。芪玉三龙汤对上调自噬相关蛋白 Beclin1、自噬相关基因 5(Atg5)、自噬相关基因 13(Atg13)、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)的表达具有促进作用,能够促进 LC3 I 转化为 LC3 II 从而促进肺癌细胞凋亡^[20]。

2.2 抑制肿瘤细胞侵袭、转移 肿瘤转移受到许多肿瘤转移调控机制的影响,目前发现,上皮细胞间质

转化与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关。研究^[21]证实,激活 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路、TGF- β /Smad 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路可以诱导 EMT,从而增强肿瘤细胞的侵袭转移能力。肿瘤侵袭和转移过程中,一定要破坏宿主原有的组织结构才能向周围浸润或转移,而基质金属蛋白酶(MMPs)在破坏癌细胞的蛋白酶中最为重要^[22]。

研究发现,补肾化痰解毒方药能降低内皮生长因子(VEGF)、MMP-9 蛋白的表达量,增强 nm23 mRNA 的表达,降低 mtp53 基因的表达并抑制小鼠移植性肺癌和转移^[23-25]。消岩汤可显著下调白细胞介素-6(IL-6)、TGF- β 、磷酸化白细胞抑制因子-3(p-Smad3)、MMP-9 蛋白的表达,抑制 TGF- β /Smad3 信号通路,从而影响非小细胞肺癌(NSCLC)的转移^[26]。划痕及侵袭实验证实消岩汤可有效抑制肺腺癌 A549 细胞及肺癌干细胞 SP 的侵袭能力,进而影响 NSCLC 的转移能力^[27]。消岩汤剂还可通过抑制 VEGF 的表达来抑制肿瘤血管新生以及提高肿瘤细胞 nm23-H1 表达来抑制移植肿瘤的转移^[28]。温下方能抑制 Hedgehog(Hh)-Gli1 信号通路的激活,下调 Patched 1(Ptch1)、Smothened(Smo)、胶质瘤相关癌基因同源物 1(Gli1)、MMP-2、MMP-9 mRNA 及蛋白表达^[29];调控 JAK3/STAT6/PPAR γ 信号通路,抑制巨噬细胞向 M2 型极化^[30];下调 MMP2、MMP9 的表达和特异性 β 1 糖蛋白(Sp1)的表达^[31],发挥对肺腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。扶正合剂能够明显提高 EMT 相关蛋白 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达量,并且降低 EMT 相关信号通路中 P-AKT 的表达,抑制肿瘤及自发性肺转移^[32]。益气除痰方能通过降低腺癌转移相关因子(MALAT)-1 的表达,抑制 Smad2/3 的磷酸化,阻止肺癌细胞发生上皮间质转化^[33];调控 TGF- β /Smad 信号通路来提高 E-cadherin 的表达水平,降低波形蛋白(Vimentin)的表达水平,从而逆转肺癌细胞上皮间质转化^[34];抑制葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、smad2/3、SRC 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)中 JNK、P38、ERK 等多个靶点来逆转 EMT,从而抑制肺癌细胞侵袭转移^[35]。王克林等^[36]发现,苗药抑癌汤能阻滞肺癌细胞 S 期、G2 期,抑制 NCI-H446 细胞增殖、迁移与侵袭,诱导细胞凋亡。

2.3 逆转肿瘤细胞耐药性 肿瘤的化疗耐药机制复杂,癌细胞中药物转运蛋白过表达会对多种细胞毒性药物产生耐药性^[37]。肺癌治疗效果不理想的主要原

因之一是多药耐药性 MDR 的产生。

曹勇等^[38-39]研究发现,补肾化痰解毒复方含药血清能够通过阻滞细胞周期来抑制肺癌耐药细胞的分裂和增殖,进而增强化疗药物的疗效并逆转耐药性,其作用机制可能是抑制肺癌耐药细胞中耐药基因的表达,并阻止 Ca^{2+} 在肺癌耐药细胞内的内流或释放。张颖等^[40]发现,补中益气汤能下调 LRP、MRP、P-gp 蛋白和 mRNA 表达,减轻肺损伤并改善 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性。还有研究发现,补中益气汤含药血清可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活来改善此耐药性^[41]。杨佩颖等^[42]研究发现,消岩汤通过 Beclin1 直接影响 YAP1 表达,又可通过 YAP1-转录调节因子(TAZ)通路影响 Beclin1 表达,表明消岩汤可能通过干预 Beclin1-YAP1 环路逆转肺癌顺铂耐药。季旭明等^[43]运用血清药理学方法发现,温下方通过抑制 P-gp、LRP、MRP 的表达来增强 A549/DDP 对化疗药的敏感性,逆转肺腺癌细胞的多药耐药。吴智春等^[44]发现,温下方与化疗药合用可以下调多药耐药基因(mdr1)和多药耐药相关蛋白基因(mrp)的表达,抑制肺癌多药耐药裸鼠皮下移植瘤的生长,增强 A549/DDP 对化疗药物的敏感性。

2.4 调节细胞信号转导

2.4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路通过分泌的 Wnt 配体与细胞表面受体相互作用,调控下游信号转导,具有多种分支和复杂的调节机制,包括 β -catenin 依赖性和非依赖性途径。 β -catenin 作为转录因子,在细胞核中参与调控基因表达。近年研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活影响肺癌的发生及发展^[45]。

王莹等^[46]研究发现,补中益气汤增强了 A549 细胞对顺铂的敏感性,并且这种增强作用可能是通过抑制糖原合成激酶(GSK)-3 β 调节的 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。钱钧等^[47]发现,加味黄芪建中汤可下调 RNA-574-5p(miR-574-5p)、 β -catenin mRNA 和蛋白表达,上调 RNA 结合蛋白(QKI6)、细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制物(p27Kip1)mRNA 和蛋白表达。童佳兵等^[48]研究表明,芪玉三龙方抑瘤机制可能是调节肺癌组织对 Wnt/ β -catenin 信号通路 C-myc mRNA、细胞周期蛋白 D1 mRNA 等下游靶基因的转录水平,从而对肺癌移植瘤具有一定的抑制作用。宋璟^[49]研究发现,复方桂术胶囊可能是通过阻断 Wnt/ β -catenin 信号传导通路,抑制 β -catenin、CyclinD1 的异常表达,使

Lewis 肺癌细胞停滞在 G0、G1 期,从而发挥抗癌作用。

2.4.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素(PI3K/Akt/mTOR)信号通路对肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭转移至关重要^[50]。Akt 作为 PI3K 的下游重要信号靶点,被 PI3K 激活,进而激活叉头转录因子(FOXOs)、GSK3 等下游靶蛋白,从而促进细胞生长和抑制细胞凋亡,而 mTOR 作为 PI3K/Akt 通路的下游成分,在通过 Akt 活化后,也可调节细胞的生长与增殖^[51]。

吴心语等^[52]研究发现,六君子汤含药血清能诱导人肺癌细胞 A549 氧化损伤,其机制可能与抑制细胞内 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。李亮等^[53]研究发现,麻黄附子细辛汤能降低 PI3K、Akt、mTOR 蛋白的表达水平,对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的传导具有一定的抑制作用。孟东雪等^[54]研究发现,扶正抑瘤汤升高 Beclin-1、LC3 II / I 蛋白的表达,降低 P62、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 蛋白的表达,阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而促进细胞凋亡和自噬。张星星等^[55]研究发现,芪玉三龙汤可降低 PI3K、Akt 和 mTOR 的表达水平,与顺铂联用可协同降低关键分子 Akt 的表达,表明芪玉三龙汤可能通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关键分子来发挥作用。司海龙等^[56]研究发现,培元抗癌汤能显著下调 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达,诱导肿瘤自噬并促进肿瘤细胞凋亡。

2.4.3 其他信号通路

信号通路在肺癌的发生、发展中具有重要作用,中药复方可通过调控多种信号通路发挥其抑癌机制。贞芪扶正颗粒能使 A549 细胞停滞在 G0/G1 期,从而阻断细胞进入 S 期,抑制 DNA 合成,促进 PTEN 的表达,抑制 PI3K/AKT 信号通路,抑制 A549 细胞的增殖并诱导细胞凋亡^[57]。黄夏白冬消癌汤可通过调控 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路提高 Bax 和 Caspase-3 的表达水平,降低 Bcl-2 和 NF- κ Bp65 的表达水平,以促进细胞凋亡并发挥抗肿瘤作用^[58]。芪玉三龙汤通过调节 PD-1 信号通路,增强 Th1 免疫反应,调整肿瘤免疫微环境,抑制肿瘤细胞免疫逃逸,从而抑制肺癌转移^[59]。肺金生方可通过调控巨噬细胞向 M1 型极化,抑制 A549 细胞的增殖、迁移与侵袭,作用机制可能与上调 Notch1 信号通路有关^[60]。益气扶正解毒汤可能通过 p53/AMPK/mTOR 信号通路上调细胞自噬水平,抑制肿瘤生长及肿瘤细胞增殖^[61]。

表1 中药复方抗肺癌的作用途径及机制

作用机制	中药复方	研究对象	作用途径
诱导肿瘤细胞凋亡	补中益气汤	肺癌细胞 A549、A549/DDP 细胞	上调 Fas、FasL 蛋白表达 ^[9]
		A549/DDP、移植瘤裸鼠	下调 Bad、NF-κB、Survivin、mTOR 的蛋白和 mRNA 的表达,上调 caspase-9 的蛋白和 mRNA 的表达 ^[10]
		Lewis 肺癌小鼠	下调 EGFR、NF-κB、ICAM-1、JAK1、STAT1 表达 ^[11-12]
		A549 荷瘤小鼠	下调 Fas 蛋白的表达 ^[13]
	益气除痰方	人肺腺癌顺铂耐药细胞 A549/DDP1	抑制 Akt 的磷酸化水平及其下游调控蛋白 FoxO3a 的磷酸化水平,上调 Bim 表达 ^[14]
		肺癌细胞 A549、裸鼠	上调 Caspase-4、DNA-PK 蛋白的表达,下调 LaminB1 的表达 ^[15-16]
		脾虚 Lewis 肺癌小鼠	上调 ATF4、CHOP 的表达 ^[17]
	消岩汤	人肺腺癌细胞 A549/DDP	下调 LRP、P-gp、Beclin1、HMGB1、AKT1、mTOR 的表达 ^[18]
		温下方	人肺腺癌细胞 A549/DDP
	抑制肿瘤细胞侵袭、转移	芪玉三龙汤	A549 细胞
Lewis 肺癌小鼠			下调 VEGF mRNA、MMP-9 蛋白的表达量 ^[23]
补肾化痰解毒方		Lewis 肺癌小鼠	上调 nm23mRNA 的表达 ^[24-25]
		肺癌干细胞 SP	下调 IL-6、TGF-β、p-Smad3、MMP-9 蛋白的表达,抑制 TGF-β/Smad3 信号通路 ^[26]
消岩汤		A549 细胞、SP 细胞	抑制肺腺癌 A549 细胞及肺癌干细胞 SP 的侵袭能力 ^[27]
		LA795 肺腺癌细胞	抑制 VEGF 的表达抑制肿瘤血管新生以及提高肿瘤细胞 nm23-H1 表达 ^[28]
温下方		A549 细胞	下调 Pth1、Smo、Gli1、MMP-2、MMP-9 mRNA 及蛋白表达,抑制 Hh-Gli1 信号通路 ^[29]
		A549 细胞	下调 p-JAK3、p-STAT6 和 PPARγ 蛋白 mRNA 表达 ^[30]
		A549 细胞、H1299、H460	下调 MMP2、MMP9、Sp1 的表达 ^[31]
		Lewis 肺癌小鼠	上调 E-cadherin 的表达,下调 P-AKT 的表达 ^[32]
扶正合剂	益气除痰方	肺癌 H1229 和 A549 细胞	下调 MALAT-1 的表达,抑制 Smad2/3 的磷酸化 ^[33]
		A549 细胞	调控 TGF-β/Smad 信号通路,上调 E-cadherin 的表达,下调 Vimentin 的表达 ^[34]
	A549 细胞	下调 vimentin、fibronectin、GRP78、smad2/3、SRC、P38、ERK、JNK 的表达 ^[35]	
苗药抑癌汤	人肺癌 NCI-H446 细胞	阻滞肺癌细胞 S 期、G2 期 ^[36]	
逆转肿瘤细胞耐药性	补肾化痰解毒方	A549 细胞、A549/DDP 细胞	提高 A549/DDP 耐药细胞在 G0/G1 期的数量,减少细胞在 S 期和 G2/M 期的比例 ^[38]
		A549 细胞、A549/DDP 细胞	阻止肺癌耐药细胞内 Ca ²⁺ 的内流或释放 ^[39]
	补中益气汤	肺腺癌荷瘤裸鼠	下调 LRP、MRP、P-gp 蛋白和 mRNA 表达 ^[40]
		A549/DDP 细胞	下调 A549/DDP 细胞中 β-catenin、survivin 蛋白的表达 ^[41]
	消岩汤	A549/DDP 细胞	干预 Beclin1-YAP1 环路 ^[42]
	温下方	A549/DDP 细胞	下调 P-gp、LRP、MRP 的表达 ^[43]
A549/DDP 移植瘤裸鼠		下调 mdr1 和 mrp 的表达 ^[44]	
调节细胞信号转导	补中益气汤	A549 细胞	下调 p-GSK-3βser9、β-catenin、survivin 蛋白表达,抑制 GSK-3β 介导的 Wnt/β-catenin 信号通路激活 ^[46]
		脾气虚肺癌小鼠	下调 miR-574-5p、β-catenin mRNA 和蛋白表达,上调 QKI6、p27Kip1 mRNA 和蛋白表达 ^[47]
	芪玉三龙汤	荷肺癌小鼠	调节肺癌组织 c-myc mRNA、cyclinD1 mRNA、Axin2 mRNA 的转录水平,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路 ^[48]
		Lewis 肺癌小鼠	下调 PI3K、Akt 和 mTOR 表达水平,调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ^[55]
	复方桂枝胶囊	Lewis 肺癌小鼠	介导 PD-1 信号通路,增强 Th1 免疫反应,调节肿瘤免疫微环境 ^[59]
		Lewis 肺癌小鼠	抑制 β-catenin 和 cyclinD1 的异常表达,阻断 Wnt/β-catenin 信号通路 ^[49]
六君子汤	A549 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ^[52]	
麻黄附子细辛汤	阳虚型非小细胞肺癌小鼠	下调 PI3K、Akt、mTOR 蛋白的表达水平 ^[53]	

续表

作用机制	中药复方	研究对象	作用途径
	扶正抑瘤汤	人肺腺癌细胞株 A549	上调 Beclin-1、LC3 II / I 蛋白的表达, 下调 P62、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 蛋白的表达, 阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ^[54]
	培元抗癌汤	Lewis 肺癌小鼠	下调 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达 ^[56]
	贞芪扶正颗粒	A549 细胞	上调 PTEN 的表达、抑制 PI3K/AKT 信号通路 ^[57]
	黄夏白冬消癌汤	Lewis 肺癌小鼠	上调 Bax、Caspase-3 表达, 下调 Bcl-2、NF-κBp65 表达, 调控 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路 ^[58]
	肺金生方	A549 细胞	调控巨噬细胞向 M1 型极化, 上调 Notch1 信号通路 ^[60]
	益气扶正解毒汤	Lewis 肺癌小鼠	下调 Ki67、mTOR 表达, 上调 LC3 II / I、Beclin-1、Atg5、Atg7、p53、p-AMPK/AMPK 的表达 ^[61]

3 小结与展望

肺癌在全球癌症相关疾病中占有很大比重, 药物不良反应和治疗过程痛苦也是治疗肺癌过程中一重大问题^[62]。肺癌发生与正气不足、外邪侵袭有关, 主要涉及肺、脾、肾三脏。中药复方治疗肺癌多以补益肺肾、补气养阴为主, 辅以活血化瘀、解毒散结。中药复方通过下调膜转运蛋白, 抑制药物外排泵, 降低酶介导的肿瘤细胞解毒、修复功能来逆转化疗药物的耐药性, 通过启动凋亡调控基因, 干扰细胞周期, 影响肿瘤细胞外基质, 调控线粒体相关分子, 抑制或干扰内质网应激反应来抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 并诱导肿瘤细胞凋亡^[63]。此外, 中药复方可通过多种信号通路传导来发挥抗癌机制, 且各机制在治疗肺癌中有高度关联。中药复方可通过多途径、多层次、多靶点改善肺癌, 并有疗效高、不良反应少的优势, 具有广阔的发展前景。同时, 受中药复方多样性、物质基础的限制, 各成分之间可能存在相互作用, 但关于成分间相互作用的研究也较少, 导致发挥作用的某种或某些有效成分不明确, 或者成分间协同作用研究甚少, 都影响了其作用机理的进一步阐明。随着中医药理论的进一步深入, 综合运用分子生物学、药理毒理学、流行病学等相关技术和方法, 开发出作用靶点明确、作用机制清晰、疗效确切的抗肺癌现代中药具有重要意义。

参考文献

[1] OLIVER A L. Lung cancer: epidemiology and screening[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3): 335-344.
 [2] 刘溪. 基于网络靶点收敛的抑制肺腺癌转移中药组方优化与药效机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
 [3] 王世凤, 刘荣奎. 运用中医疗法从毒邪论治肺癌[J]. 中医临床研究, 2023, 15(23): 103-107.
 [4] 刘炜, 李江. 黄恺行教授指导运用苗药复方扶正抑癌方治疗肺癌经验[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(4): 14-16, 82.
 [5] 王雄文, 周蓓, 周岱翰. 周岱翰教授应用温补法治肺癌经验介绍

[J]. 新中医, 2009, 41(6): 11-12.
 [6] 陈亮. 贾英杰治疗肺癌经验[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2): 227-228.
 [7] 张力, 胡玥. 徐振晔教授治疗肺癌用药经验拾萃[J]. 环球中医药, 2020, 13(3): 477-479.
 [8] 陈立强, 王洋洋, 司艳辉, 等. MST/Hippo 信号通路分子机制与肿瘤细胞凋亡[J]. 中国医学创新, 2019, 16(24): 169-172.
 [9] 周琳, 于丹, 刘春英. 补中益气汤含药血清干预上皮间质转化对 A549/DDP 细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1473-1477.
 [10] 刘亚莉, 易佳丽, 刘春英. 补中益气汤对 A549/DDP 移植瘤裸鼠中 Bad, NF-κB, caspase-9, Survivin, mTOR 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(4): 725-730.
 [11] 黄英兰. 补中益气汤对 Lewis 肺癌小鼠 EGFR、NF-κB、ICAM-1 表达及 JAK1、STAT1 蛋白磷酸化的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(7): 1154-1158.
 [12] 王克强, 陶琳, 王绪淮. 中药复方对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用及其抑制血管新生机制初步探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(6): 671-674.
 [13] 孙志彬, 井欢, 李璐璐, 等. 补中益气汤对 A549 荷瘤小鼠脾组织 Fas 蛋白表达的影响[J]. 新中医, 2015, 47(2): 227-229.
 [14] 张恩欣, 周岱翰, 侯超. 益气除痰方通过抑制 Akt 信号通路诱导顺铂耐药肺癌细胞凋亡的作用及分子机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 365-371.
 [15] 李舒, 王淑美, 杨洋博君, 等. 益气除痰方降低肺癌 Caspase6、LaminB1 表达诱导细胞凋亡的机制[J]. 中成药, 2016, 38(3): 683-686.
 [16] 李舒, 王淑美, 杨洋博君, 等. 益气除痰方对肺癌 A549 移植瘤细胞凋亡途径 Caspase-4 及 DNA-PK 的影响[J]. 中药材, 2015, 38(6): 1247-1250.
 [17] 魏玉林, 王淑美, 刘启欧, 等. 益气除痰方调控内质网应激蛋白 ATF4、CHOP 治疗肺癌机理研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(6): 601-605.
 [18] 杨佩颖, 许文婷, 刘宏根, 等. 消岩汤对 A549/DDP 细胞自噬及耐药蛋白的影响研究[J]. 天津中医药, 2016, 33(6): 358-362.
 [19] 季旭明, 欧阳兵, 吴智春, 等. 温下方含药血清诱导 A549/DDP 细胞凋亡及对 Bcl-2, Bax, p53 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 123-126.
 [20] 高雅婷, 王心恒, 王小乐, 等. 芪玉三龙汤调节 mTOR/Beclin1/LC3 信号轴相关分子的表达诱导肺癌 A549 细胞自噬[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 98-104.
 [21] KANG M H, CHOI H, OSHIMA M, et al. Estrogen-related receptor-gamma functions as a tumor suppressor in gastric cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1920.

- [22]何颖,杨美玉,匡莉,等.超声检查联合基质金属蛋白酶检测对甲状腺癌的诊断价值[J].现代肿瘤医学,2017,25(2):279-282.
- [23]陈璐.补肾化痰解毒方药对小鼠肺癌转移及相关因子 VEGF、MMP-9 影响的研究[D].广州:暨南大学,2008.
- [24]严庆文,曹勇,许林利,等.补肾化痰解毒复方对小鼠肺癌转移及 nm23mRNA 表达的影响[J].中医药通报,2012,11(3):60-62.
- [25]许林利.补肾化痰解毒复方对 Lewis 肺癌转移作用及 p53、nm23 基因表达影响的研究[D].广州:暨南大学,2008.
- [26]李小江,张莹,杨佩颖,等.消岩汤对肺癌干细胞 TGF- β /Smad3/MMP-9 信号通路的影响[J].中草药,2018,49(5):1110-1114.
- [27]李小江,张莹,杨佩颖,等.消岩汤对肺癌 A549 细胞及肺癌干细胞迁移及侵袭的影响[J].中草药,2018,49(4):870-873.
- [28]史福敏.消岩汤剂对 LA795 小鼠肺腺癌转移的抑制作用的试验研究[D].天津:天津中医学院,2004.
- [29]王盟,李慧,郑斌,等.温下方乙酸乙酯部位通过 Hh-Gli1 通路抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖、侵袭和迁移[J].中药材,2022,45(8):1981-1985.
- [30]王梦然,毕倩宇,章蓓滢,等.温下方调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 型极化抑制肺癌侵袭转移的机制[J].中华中医药杂志,2022,37(5):2799-2804.
- [31]毕倩宇.温下方正丁醇提取部位调控 Sp1 介导 MMP2 表达抑制非小细胞肺癌生长侵袭的机制研究[D].济南:山东中医药大学,2021.
- [32]田菲,王兰,郭冬梅,等.扶正合剂对 Lewis 肺癌小鼠肺转移及 EMT 转化的分子机制研究[C]//中国医师协会中西医结合医师分会,福建中医药大学.2012·中国医师协会中西医结合医师大会第三次会议论文集.福州:中国医师协会中西医结合医师分会,2012:128.
- [33]蒋梅,张晶,张恩欣,等.益气除痰方下调 MALAT-1 表达对肺癌细胞发生上皮间质转化的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(11):2592-2596.
- [34]周京旭,吕文姣,欧阳明子,等.益气除痰方干预 TGF- β 信号途径逆转 A549 细胞上皮间质转化研究[J].中药材,2016,39(7):1643-1646.
- [35]陈昌明,孙玲玲,林丽珠.益气除痰方对 BALB/c-nu 裸小鼠 A549 肺癌转移的抑制作用及其机制探索[J].中药新药与临床药理,2016,27(4):513-519.
- [36]王克林,李波,葛正行,等.苗药抑癌汤对人肺癌 NCI-H446 细胞的影响[J].贵州中医药大学学报,2021,43(2):67-72.
- [37]FANG W B, YAO M, CHENG N. Priming cancer cells for drug resistance: Role of the fibroblast niche [J]. Front Biol, 2014, 9(2): 114-126.
- [38]曹勇,钟安朴,陈璐,等.补肾化痰解毒复方含药血清对肺癌 A549/DDP 耐药细胞周期的影响[J].中医杂志,2008,58(6):546-549.
- [39]曹勇,张丹,郑广娟,等.补肾化痰解毒方药对肺癌耐药细胞的耐药逆转及机制研究[J].山东中医杂志,2004,24(2):100-103.
- [40]张颖,高原,刘春英.补中益气汤对肺腺癌荷瘤裸鼠 A549/DDP 细胞顺铂耐药的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(23):73-78.
- [41]牟琪瑞,付权泽,刘春英,等.补中益气汤含药血清干预 A549/DDP 细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路改善顺铂耐药的机制研究[J].时珍国医国药,2021,32(8):1818-1821.
- [42]杨佩颖,刘宏根,贾英杰.消岩汤干预 Beclin1-YAP1 环路逆转肺癌顺铂耐药研究[J].中草药,2023,54(4):1184-1189.
- [43]季旭明,欧阳兵,王春燕,等.温下方逆转 A549/DDP 细胞的多药耐药及对膜表面蛋白表达的影响[J].中国药物与临床,2006,6(12):885-888,973.
- [44]吴智春,于华芸,季旭明,等.温下方联合顺铂对 A549/DDP 裸鼠移植瘤的抑制作用及对药物转运蛋白表达的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(20):5884-5888.
- [45]HE H, SHAO X, LI Y, et al. Targeting signaling pathway networks in several malignant tumors: progresses and challenges [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 675675.
- [46]王莹,付权泽,牟琪瑞,等.补中益气汤含药血清调控 GSK-3 β 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路增强 A549 细胞对顺铂敏感性的研究[J].中国免疫学杂志,2022,38(16):1958-1962.
- [47]钱钧,姜涛,包素珍,等.加味黄芪建中汤通过 miR-574-5p 对脾气虚 Lewis 肺癌小鼠 Wnt/ β -catenin 信号转导途径的调控机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(1):298-301.
- [48]童佳兵,张星星,韩明向,等.芪玉三龙方调节 Wnt/ β -catenin 通路下游靶基因表达抑制荷瘤小鼠肺癌生长[J].中华中医药杂志,2018,33(5):2014-2017.
- [49]宋璟.复方桂术胶囊对小鼠肺癌 Wnt/ β -catenin 信号通路影响的研究[D].广州:暨南大学,2012.
- [50]FUMAROLA C, BONELLI M A, PETRONINI P G, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(3): 197-207.
- [51]马小花,陈瑞英,欧阳松云,等.NHE1 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节肺癌免疫抑制及对癌细胞的作用[J].实用癌症杂志,2023,38(1):1-6,10.
- [52]吴心语,李和根,廉杰,等.PI3K/Akt/mTOR 信号通路在六君子汤含药血清诱导人肺癌细胞 A549 氧化损伤中作用研究[J].中药材,2022,45(9):2223-2227.
- [53]李亮,陈昱丞,王强,等.麻黄附子细辛汤对阳虚型非小细胞肺癌小鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J].现代中医药,2022,42(2):43-48.
- [54]孟东雪,郭玉荣,罗斌军,等.扶正抑癌汤通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制非小细胞肺癌增殖、凋亡及自噬[J].中国癌症防治杂志,2021,13(2):177-182.
- [55]张星星,童佳兵,杨程,等.芪玉三龙汤对肺癌移植瘤小鼠 PI3K/Akt/mTOR 通路 PI3K、Akt、mTOR 表达的影响[J].安徽中医药大学学报,2016,35(1):73-77.
- [56]司海龙,陈玉,苟涛,等.培元抗癌汤通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路调节 Lewis 肺癌自噬抑制肿瘤生长和转移的实验研究[J].北京中医药大学学报,2021,44(8):722-728.
- [57]徐倩娟,段海婧,宁艳梅,等.芪芪扶正颗粒调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路影响肺癌 A549 细胞的增殖与凋亡[J].中药药理与临床,2022,38(5):57-62.
- [58]刘利,周佩夏,边娜,等.黄夏白冬消癌汤对 Lewis 肺癌小鼠 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(18):2502-2507.
- [59]焦安男,吴欢,朱洁,等.芪玉三龙汤通过 PD-1 信号通路增强 Th1 免疫反应抑制肺癌转移[J].安徽医科大学学报,2022,57(11):1718-1724.
- [60]杨敏,高文仓,陈卫健,等.肺生方激活 Notch1 信号通路诱导巨噬细胞极化抑制非小细胞肺癌的实验研究[J].中药材,2023,46(2):484-490.
- [61]吴俏兰,宋婷,纪凌云,等.基于 p53/AMPK/mTOR 信号通路调控细胞自噬探讨益气扶正解毒汤抑制 Lewis 肺癌小鼠皮下肿瘤生长的作用机制[J].中药新药与临床药理,2022,33(5):565-573.
- [62]ABU ROUS F, SINGHI E K, SRIDHAR A, et al. Lung Cancer Treatment Advances in 2022 [J]. Cancer Invest, 2023; 41(1): 12-24.
- [63]孙玺媛,刘玲玲,姜梅,等.从“正虚邪实”角度浅析肺癌化疗耐药的形成[J].中国实用医药,2022,17(23):192-194.

(收稿日期:2023-12-15)

(本文编辑:金冠羽)