

中药在治疗非小细胞肺癌中的潜在作用研究进展

陈佳骏¹, 邱 磊¹, 王 蕾¹, 张 彤², 鹿振辉¹, 黄 星^{1*}
(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 肺癌是死亡率最高的癌症之一, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌病例的 85%, 通常在晚期才被诊断出来且预后较差, 由于缺乏有效的分子靶标, 目前临床治愈率低, 复发率高。近年来研究发现, 中药活性成分及中药复方可以通过多途径、多靶点抑制 NSCLC 发展, 有效降低其转移率和复发率, 改善治疗副反应, 弥补耐药方面的不足。本文就中药活性成分单体以及中药复方在抑制 NSCLC 发展、改善化疗和放疗疗效、减轻治疗副作用、逆转多药耐药作用机制等方面的研究进展进行综述, 为中药抗 NSCLC 的临床应用提供参考。

关键词: 中药; 非小细胞肺癌 (NSCLC); 临床应用

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)01-0204-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.035

肺癌是全球最常见的癌症类型, 据 2021 年美国癌症调查数据显示, 目前已有超过 23.5 万例新发病例和 13.1 万例死亡病例, 严重威胁人类的生命健康^[1]。我国非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中约 70% 为非鳞状 NSCLC, 其中携带表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 突变的占 40% ~ 50%^[2]。肿瘤分期影响治疗和预后, I - III A 期 NSCLC 患者首选手术治疗, 但转移和复发的风险仍然较高。术后辅助化疗、靶向治疗以及免疫治疗有助于改善患者的预后^[3]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 为代表的靶向治疗是晚期 NSCLC 的重要治疗方式, 显著延长了 EGFR 突变患者的生存期, 但随着治疗时间延长, 几乎所有患者都会面临耐药问题。针对无驱动基因突变的晚期/转移性 NSCLC 患者, 与多西他赛单药相比, 免疫检查点抑制剂单药二线治疗 NSCLC 的总生存获益有限, 中位总生存期仅为 12 个月左右^[4]。因此, 亟待进一步探索 NSCLC 的潜在机制和新的治疗靶点。

中药在防治 NSCLC 方面具有独特的优势, 其通过多靶点、多途径发挥协同效应, 能够弥补目前一线化疗药物耐药方面的不足, 在降低 NSCLC 的高转移性和高复发性、改善患者临床症状及放疗副反应等方面均有显著的疗效。本文对近年来中药活性成分单体及中药复方在治疗 NSCLC 的相关研究进行综述, 以期对中药抗 NSCLC 的研究及临床应用提供参考依据。

1 中药活性单体抗 NSCLC

大多数肺癌患者虽对初始治疗有反应, 但化疗副作用严重, 容易产生耐药性, 二次化疗效果不如初始治疗效果

好。基于此临床现实, 安全有效的天然活性成分作为肺癌的预防和辅助治疗手段, 逐渐成为科学家们研究的重点。近年来, 来源于中药的许多活性成分都被验证具有广泛的药理作用, 如抗氧化、抗肿瘤、抗炎、免疫调节等。抗 NSCLC 的中药活性成分单体也不断被发现, 如莪术醇、紫杉醇、丹参酮等, 可作用于多靶点影响多种信号通路, 达到抗 NSCLC 的效果。见表 1。

2 中药复方抗 NSCLC

传统中医古籍中并未明确记载“肺癌”之名, 现代研究认为“肺积”“息贲”“痞癖”等与其最为接近。《内经》记载了“正气存内, 邪不可干”“邪之所凑, 其气必虚”的总则, 认为正气亏虚是导致肿瘤发病的重要原因, 再加之“六淫之邪乘虚袭肺”, 导致气血津液运行不利, 形成痰浊血瘀, 久而久之, 胶结形成肺部积块, 也就是肿瘤^[33]。目前, 关于肺癌的现代中医证型并无统一的标准, 各大医家学者结合自身的用药特点和临床经验, 通过辨证论治将肺癌分为脾虚痰湿证、气滞血瘀证、阴虚痰热证、气阴两虚证等多种类型。许多现代研究发现, 传统中药方剂可有效改善肺癌患者的症状和化疗副作用, 降低疾病复发率, 并延长患者生存期等。见表 2。

3 中药复方联合化疗抗 NSCLC

与早期患者采用手术治疗的方式不同, 晚期患者术后存活率低, 复发率高, 一般采用化疗作为主要治疗手段来控制病情发展, 延长患者生存期, 虽然有较好的治疗效果, 但会诱发不同程度的毒副反应, 严重的会直接影响患者的生活质量和治疗配合度。基于这一现状, 中药联合化疗治疗肺癌的应用越来越广泛。通过临床实践发现, 中药联合

收稿日期: 2023-02-16

基金项目: 上海市科技计划项目 (23YF1447800); 上海中医药大学附属龙华医院“龙医学者”临床科技创新培育计划 (PY2022012); 上海中医药大学附属龙华医院“龙医科技创新培育计划” (YD202203)

作者简介: 陈佳骏 (1997—), 男, 硕士生, 从事肺癌、免疫相关方向研究。E-mail: tcmdoctorcj@163.com

* 通信作者: 黄 星 (1993—), 女, 博士生, 助理研究员, 从事中药制剂研发、中药抗肿瘤研究。E-mail: pyfhuangxin@163.com

表 1 抗 NSCLC 中药活性单体成分

名称	中药来源	类型	细胞模型	作用机制	文献
莪术醇	姜黄	倍半萜类	A549&H1299	Quinone oxidoreductase 2	[5]
			A549&H460	PI3K/AKT and Wnt/-Catenin	[6]
黄芪多糖	黄芪	多糖类	A549	MAPK/NF-κB	[7]
			Lewis	TLR4/MyD88/NF-κB	[8]
丹参酮 II A	丹参	二萜类	A549	PI3K/Akt/mTOR	[9]
			A549&H1975	AURKA/PLK1	[10]
			HCC827	VEGFR/Akt	[11]
紫杉醇	红豆杉	二萜生物碱类	A549	MEG3-P53	[12]
			A549	Wnt/β-catenin	[13]
			H446	MAPK/PKC	[14]
苦参碱	苦参	生物碱类	A549	PI3K/AKT/mTOR	[15]
			A549&H299	Akt/GSK-3β	[16]
			H1975	IL-6/JAK1/STAT3	[17]
青蒿素和双氢青蒿素	青蒿	倍半萜内酯类	A549&H1299	Wnt/β-catenin	[18]
			A549&H1975	NF-κB/GLUT1	[19]
			Lewis	Akt/mTOR	[20]
葛根素	葛根	异黄酮类	A549	miR-342/CCND1	[21]
			PI3K/Akt		[22]
			MAPK/Erk1/2		[23]
没食子酸	五味子	多酚类	A549	JAK/STAT3	[24]
			H446	ROS-dependent mitochondrial apoptotic	[25]
			A549	PI3K/Akt	[26]
重楼皂苷 I	重楼	皂苷类	A549&H1299	p21/CDK2/Rb	[27]
			A549&H358	STAT3/HOTAIR	[28]
			H1299&H460	UPR-mediated CHOP ubiquitination and degradation	[29]
丹皮酚	牡丹	酚类	PC-9&H460&95D	AMPK	[30]
			A549&H1299	miR-126-5p/ZEB2	[31]
			A549	STAT3/NF-κB	[32]

表 2 中药复方抗 NSCLC 作用机制

中药复方	研究对象	作用机制	文献
五参汤	临床患者	改善生活质量及血清炎症因子水平	[34]
百合固金汤	A549 细胞和 H1299 细胞、裸鼠	周期阻滞和凋亡	[35]
桔梗汤	Lewis 细胞和 C57BL/6 小鼠	改善自身免疫	[36]
十全育真汤	Lewis 细胞和 C57BL/6 小鼠	抑制血管生成,诱导肿瘤凋亡,促进免疫应答	[37]
玉消散	Lewis 细胞和 C57BL/6 小鼠	上调 nm-23,下调 K-ras,抑制肿瘤增长	[38]
西黄丸	LLC 细胞和 C57BL/6 小鼠	抑制 LLC 细胞增殖	[39]
健脾益肾方	A549 细胞	诱导细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖	[40]
玉屏风散	LLC 细胞和 RAW264. 7 细胞	CD4 ⁺ T 细胞和 M1 极化	[41]

化疗不仅能增强患者自身免疫作用，延长生存期，减少癌转移发生，提高生活质量，还可有效降低并缓解部分化疗的毒副作用，从多维度提高化疗效果。见表 3。

4 中药复方联合放疗抗 NSCLC

放疗是目前治疗恶性肿瘤的常用方法之一，其存在剂量和效应依赖关系，治疗并发症的几率随着局部治疗效果的提高而增加。NSCLC 患者在接受胸部放疗时，正常的肺组织易受影响而发生肺损伤。有研究显示，在 NSCLC 患者放疗过程中，采用中药干预，对改善放疗疗效、降低放疗毒性损伤、改善患者预后均有积极作用。见表 4。

5 中药单体逆转 NSCLC 多药耐药作用及其机制研究

NSCLC 作为死亡率和复发率都很高的肺癌类型，经历了各种治疗策略，其中不乏各种个体化的化疗和放疗。尽

管最初的治疗效果临床反映良好，但几乎所有存在治疗反应的患者最终都在 1 年内出现了不同程度的化疗耐药性，进而影响治疗效果。所以先天或者获得性的肿瘤细胞耐药是 NSCLC 有效化疗治疗的主要障碍。近年来研究发现，某些中草药中的活性成分单体对耐药性有显著的抑制作用，有的甚至能够逆转多药耐药。中医药向来以多靶点、低毒性和价格低廉的优势受到研究者们的青睐，尤其是中药活性成分单体。本文接下来对中药活性成分单体逆转 NSCLC 治疗过程中多药耐药的研究结果进行总结，探讨其逆转肺癌多药耐药的研究前景。

5.1 雷公藤甲素 雷公藤甲素（triptolide，TPL）是从中药雷公藤中分离纯化得到的二萜类化合物。越来越多的临床研究发现，TPL 具有较强的抗肿瘤活性且在逆转耐药性

表 3 中药复方联合化疗治疗 NSCLC 作用

中药复方	化疗药物	研究对象	作用	文献
扶正祛邪方	顺铂、紫杉醇注射液	临床患者	有效降低化疗不良反应,改善化疗后引起的免疫抑制状态,提高生活质量	[42]
扶正解毒汤	顺铂、吉西他滨	临床患者	有效控制病情进展,提高生活质量,缓解相关症状体征,改善机体免疫系统功能,并有助于减轻化疗毒副作用	[43]
补虚益损方	顺铂、吉西他滨、多西他赛	临床患者	改善癌因性疲乏及营养状态,提高生活质量	[44]
温阳益肾汤	顺铂、长春瑞滨	临床患者	减少肝、肾功能损害,使白细胞不降低,减少胃肠道化疗反应,提高生存质量,延长生存期	[45]
养阴益气解毒方	吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼或奥希替尼	临床患者	提高晚期肺癌的化疗疗效,延长无进展生存期,改善预后	[46]
益气养阴方	培美曲塞二钠、卡铂、甲磺酸奥希替尼片	临床患者	降低血清 S100B 蛋白、CEA、CYFRA21-1 水平,延长生存期,减少不良反应	[47]
益气养阴消癥汤	培美曲塞	临床患者	改善免疫功能,减少不良反应	[48]
加味龟鹿二仙胶汤	顺铂	Balb/c 裸鼠	提高脾脏指数,纠正 CD4+CD25+Treg 细胞比例,解除机体免疫抑制状态,促进机体产生 IL-7 等细胞因子,调节 IL-7 介导的 JAK3/STAT5 信号通路,减少肺癌组织中耐药相关基因(P-gp、MRP1) 的表达,显著提升免疫功能	[49]

表 4 中药复方联合放疗治疗 NSCLC 作用

中药复方	研究对象	作用	文献
保肺抑纤汤	临床患者	提高血浆 IFN- γ 水平,降低 IL-4、IL-13 水平及放射性肺损伤发生率	[50]
蟾螭保元汤	临床患者	调控 VEGFR 水平,改善免疫功能,调控 Bcl-2、Bax 蛋白表达,提升治疗效果,延长生存期	[51]
独活寄生汤	临床患者	预防骨转移灶疼痛及骨相关性事件,延迟出现新骨转移灶	[52]
加味当归补血汤	临床患者	改善放疗后白细胞减少现象	[53]
青地汤	临床患者	降低放射性气管炎、放射性肺炎、放射性肺纤维化等放疗副作用的发生率	[54]
清燥救肺汤	临床患者	预防放射性肺损伤的发生	[55]
银翘青黛汤	临床患者	调节 T 淋巴细胞亚群功能,提高总体疾病控制率,降低放疗不良反应	[56]
增液解毒汤	临床患者	推迟放射性食管炎发生时间,减少食管炎发病率,降低炎症反应,改善机体免疫力	[57]

方面具有良好的潜力^[58]。作为一种抗肿瘤辅助治疗药物，TPL 可以增强低剂量抗癌药物羟基喜树碱的治疗效果，并增加耐药细胞对化疗药物的敏感性^[59-60]。Li 等^[61]研究发现，TPL 联合吉非替尼能协同抑制 A549 细胞的迁移和侵袭，联合治疗疗效明显优于 TPL 和吉非替尼的单独治疗效果。同时，TPL 还能通过上调 E-cadherin 蛋白表达，下调 MMP9、SNAIL 和波形蛋白表达水平，有效提高耐药 A549 细胞对吉非替尼的敏感性。Jiang 等^[62]通过给药 TPL 促进肺腺癌紫杉醇耐药细胞（A549/Taxol）的凋亡和细胞周期调节。TPL 通过抑制 NF- κ B 信号通路及其调控的耐药基因的转录和表达，包括 FLICE 样抑制蛋白、X 连锁凋亡抑制蛋白、Bcl-2、Bcl-xL 和环加氧酶-2，在紫杉醇耐药逆转过程中发挥作用，并且该作用具有剂量和时间依赖性。近期研究发现，Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子红细胞 2 相关因子 2（Keap1/Nrf2）通路 with 癌症进展和化学耐药性密切相关，因此，拮抗 Nrf2 可能是癌症治疗中的一种可行策略。Zhu 等^[63]研究发现，TPL 能显著抑制 Nrf2 在各种 NSCLC 细胞中的表达和转录活性。

5.2 姜黄素 姜黄素（curcumin，Cur）是一种二酮类化合物，广泛存在于姜黄、枸杞、菖蒲等中药的根和茎中。Cur 的药理作用十分广泛，现代研究表明其具有降血脂、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用，甚至能抑制癌症所有阶段的发展。Cur 作为肿瘤治疗过程中的化疗和放疗增敏剂的同时，

206

还能作为正常组织、器官的化疗辐射保护剂^[64]。顺铂（cisplatin，DDP）是治疗包括肺癌在内的恶性肿瘤最常用的化疗药物，但其有效性往往会因肿瘤细胞的获得性耐药而减弱。目前研究结果表明，DDP 促进 Nrf2 通路和自噬的异常激活是导致 A549/DDP 细胞耐药的重要原因。Shen 等^[65]研究发现，Cur 对 Keap1 转录的有效激活减弱了这一过程并对抗耐药性，这对于氧化应激诱导的 Nrf2 激活和自噬/细胞凋亡开关之间的相互作用至关重要。Ye 等^[66]通过瞬时转染和流式细胞术实验发现，缺氧诱导因子（Hypoxia-inducible factor 1，HIF-1）的异常导致 A549/DDP 肺癌细胞对 DDP 耐药。Cur 和 DDP 联合治疗分别通过促进 HIF-1 降解和激活 caspase-3 显著抑制 A549/DDP 细胞增殖，逆转 DDP 抗性，并引发细胞凋亡。DDP 主要通过产生链内和链间 DNA 交联来阻止癌细胞 DNA 复制，进而杀死癌细胞。Chen 等^[67]发现，Cur 通过抑制范可尼贫血/BRCA 这一 DNA 修复通路，增强 DDP 诱导的 A549/DDP 细胞增殖抑制作用和细胞凋亡，表明 Cur 可作为交联诱导抗癌药物 DDP 的化学增敏剂，逆转 DDP 耐药肺癌细胞对 DDP 的耐药性。Zhang 等^[68]进一步研究表明，Cur 改变了肿瘤细胞中 miRNA 表达，特别是显著下调了 A549/DDP 中 miR-186* 表达，从而发挥了其对多重耐药 A549/DDP 的抗癌作用。卡铂是 DDP 的类似物，其作用机制和 DDP 相似，但毒性更低，广泛应用于多种癌症的治疗。但晚期 NSCLC 患者使用

卡铂的 1 年生存率仅为 40%~50%，化疗激活生存信号通路和诱导多药耐药是导致这种结果的主要原因。Kang 等^[69]研究表明，Cur 与卡铂联合的协同抗肿瘤活性是由多种机制介导的，涉及抑制 Akt/IKKα 通路和增强 ERK1/2 活性，从而抑制 NF-κB。因此，Cur 具有成为卡铂化疗增敏剂并治疗 NSCLC 的潜力。

5.3 人参皂苷 人参皂苷 Rg3 (ginsenosides Rg3, Rg3) 是一种从人参中分离的甾体皂苷。现代研究发现，Rg3 可提高化疗疗效。吉西他滨 (gemcitabine, GEM) 是一种用于治疗晚期 NSCLC 的化疗药物，但效果欠佳，许多患者存在治疗不适反应，表现出化疗耐药性，而且病情进一步发展。Ahmmed 等^[70]发现，Rg3 能够消除 GEM 诱导产生的 ROS 介导的 Akt 激活和细胞外信号调节激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路的激活，并抑制核因子 NF-κB 和 HIF-1α 的核堆积。Jiang 等^[71]研究结果表明，Rg3 能抑制 A549/DDP 细胞的生长，降低化疗耐药诱导的 PD-L1 表达，恢复 T 细胞对癌细胞的细胞毒性，从而减轻其对 DDP 的耐药性，因此，Rg3 有望成为化疗难治性 NSCLC 中靶向 PD-L1 的新药。Liu 等^[72]研究发现，Rg3 通过下调多药耐药介导的蛋白质，包括 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance protein-1, MPR1) 和肺耐药相关蛋白 1，来增加 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性，逆转肺癌患者的多药耐药。Nrf2 信号通路主要调节氧化应激反应，在许多癌症类型中，Nrf2 的高组成型表达会导致肿瘤细胞的增殖和耐药。Chian 等^[73]发现，人参皂苷 Rd (ginsenosides Rd, Rd) 抑制 A549 细胞的增殖并诱导 G0/G1 期停滞，Nrf2 在 NSCLC 获得性耐药中起重要作用，而 Rd 可能通过下调 Nrf2 通路来改善这种耐药性。人参皂苷 Rg5 (ginsenosides Rg5, Rg5) 属于原人参二醇人参皂苷，Feng 等^[74]发现 Rg5 通过抑制 P-gp 转运体、化疗耐药相关的 AKT/Nrf2 通路，有效克服了 P-gp 介导的耐药性，而且 Rg5 并不影响 P-gp 转运体的表达。放线菌素 D (actinomycinD, ActD) 是一种抗癌药物，可阻断 DNA 依赖性转录并抑制拓扑异构酶，导致 DNA 双链断裂。人参皂苷 Rp1 (ginsenosides Rp1, Rp1) 是一种人参皂苷衍生物，Yun 等^[75]研究发现 Rp1 能够抑制 ActD 诱导的 AKT 激活和 SIRT1 上调，并使耐药细胞重新对 ActD 敏感，避免肺癌细胞的 ActD 耐药性并提高治疗效果。

5.4 β-榄香烯 榄香烯是一种从莪术中提取的天然化合物，包括 α、β、γ、δ 等多种形式，其中 β-榄香烯 (β-elemene, β-ELE) 是主要的抗肿瘤活性成分，β-ELE 注射液已被广泛用于治疗多种恶性肿瘤，包括肺癌、肝癌、消化道恶性肿瘤、膀胱癌等。近期研究表明，β-ELE 可逆转肿瘤细胞的耐药性，有望作为治疗恶性肿瘤的新型抗多药耐药治疗药物。分子靶向治疗为治疗 NSCLC 患者的一种颇具前景的策略。厄洛替尼等分子靶向药物对晚期 NSCLC 具有良好的临床疗效，但经过 8~12 个月的有效治疗后患者都不可避免地产生耐药，导致肿瘤复发或转移，导致治疗失

败。Lin 等^[76]发现，β-ELE 可以通过降低 P-gp 表达、抑制 P-gp 依赖性药物外排和增加细胞内抗癌药物浓度，在体外逆转人 NSCLC 细胞对厄洛替尼的耐药性。Yao 等^[77]发现，与激活细胞凋亡的作用一致，β-ELE 通过降低肿瘤细胞线粒体膜电位、增加细胞内活性氧浓度等途径，以时间和剂量依赖的方式抑制 A549/DDP 细胞的增殖。此外，β-ELE 增强了 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感性，逆转了 A549/DDP 细胞的耐药性。

5.5 其他中药活性单体 无 EGFR 突变的人肺腺癌 PC14 细胞对吉非替尼的敏感性低于具有 EGFR 突变的 PC9 细胞，汉防己甲素能通过溶酶体抑制增加 PC14 细胞对吉非替尼的敏感性^[78]。Ye 等^[79]还发现，汉防己甲素与 DDP 协同可诱导自噬，降低 DDP 耐药和 DDP 敏感的 A549 细胞活力，逆转 A549 细胞对 DDP 的耐药性。因此，汉防己甲素是一种有效的自噬激动剂，可能是治疗 NSCLC 的一种有前景的药物。Moon 等^[80]在小鼠异种移植模型的体内实验发现，川陈皮素和阿霉素联合治疗可显著减少 84.15% 的肿瘤体积。数据显示，川陈皮素可以通过抑制 MRP1 的表达来提高阿霉素诱导的 A549/阿霉素细胞的细胞毒性，表明其可以作为肺癌阿霉素化疗的有效辅助剂。Teng 等^[81]发现，大黄素显著增强了 A549/DDP 细胞中 DDP 的生长抑制作用，两者联合使用可有效促进肺癌细胞凋亡，抑制细胞迁移和侵袭，可能与抑制 NF-κB 通路有关。小白菊内酯 (parthenolide, PN) 是小白菊活性成分，长期以来一直用于治疗炎症、偏头痛、月经不调、发烧和类风湿性关节炎，Xin 等^[82]发现，PN 可以通过抑制 NF-κB 激活、上调 HSP70 等来抑制 P-gp 的表达，从而逆转阿霉素抗性。A549/DDP 细胞中 Nrf2 及其靶基因 GCLC、GCLM、HO-1、NQO1、MRP1 的内源表达远高于 A549 细胞，通过沉默 Nrf2 可以部分恢复 A549/DDP 细胞对 DDP 的敏感。Xia 等^[83]研究发现，与 DDP 单一治疗相比，丹参酮和 DDP 联用可使 A549/DDP 细胞对 DDP 敏感，进而导致其死亡和凋亡。具体而言，丹参酮通过减少 Nrf2 表达，从而导致其靶基因表达降低，逆转了肺癌细胞对 DDP 的化疗耐药。综上所述，传统中医药在逆转肺癌耐药上有着很大的潜力，但目前大部分相关研究仅停留在体外层面，距离应用于临床还有很长的路要走。

6 结语与展望

肺癌对全球人类的健康和生命安全构成了相当大的威胁，超过 50% 的患者被诊断时即为晚期，直接导致通过手术切除治愈的机会很少。目前，化疗和放疗是肺癌的主要治疗方法，但由于毒副作用明显，容易产生耐药性，患者很难坚持治疗，导致治愈率低，复发率高。近年来，中药由于其药效活性强、毒副作用小、多靶点联合治疗肿瘤等优势备受研究者的关注。目前研究的抗 NSCLC 中药活性成分主要有生物碱、皂苷、萜类、多糖等，它们都对 NSCLC 呈现出增殖抑制作用，与放化疗联合可有效降低复发率与转移率，逆转多药耐药，提高治疗效率。自古以来，中医强调人是一个有机的整体，具有很强的自我修复功能，

主张增强自身机体免疫力来对抗癌细胞，这与目前研究热点免疫疗法的理论一致，中药复方从改善免疫功能、减少化疗不良反应、提高生存质量出发，多方面改善肺癌的治疗效果。

近年来，虽然中药在抗 NSCLC 方面的研究取得很多积极的进展，但现阶段仍旧存在很多的不足，而且对中药活性成分抗 NSCLC 机制的了解及临床研究非常有限，没有足够的样本量作为数据支撑，故在中药中寻找有效抗癌药物还有待时日。

参考文献:

[1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.

[2] Couraud S, Zalcman G, Milleron B, *et al.* Lung cancer in never smokers--a review [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (9): 1299-1311.

[3] Le P C, Pourel N, Barlesi F, *et al.* Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 104-114.

[4] Lu S, Wu L, Jian H, *et al.* VP9-2021; ORIENT-31; Phase III study of sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated nonsquamous NSCLC who progressed after EGFR-TKI therapy[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (1): 112-113.

[5] Zhang J, Zhou Y, Li N, *et al.* Curcumol overcomes TRAIL resistance of non-small cell lung cancer by targeting NRH; quinone oxidoreductase 2 (NQO2) [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(22): 2002306.

[6] Li S, Zhou G R, Liu W, *et al.* Curcumol inhibits lung adenocarcinoma growth and metastasis *via* inactivation of PI3K/ AKT and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Oncol Res*, 2020, 28 (7): 685-700.

[7] Zhang Y M, Liu Y Q, Liu D L, *et al.* The effects of astragalus polysaccharide on bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and morphology induced by A549 lung cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4110-4121.

[8] 刘艳玲, 袁 娟, 郭 敏, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨黄芪多糖对肺癌小鼠免疫功能的影响及对 Th1/Th2 的调节作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (6): 676-682.

[9] Wang T, Zou J, Wu Q, *et al.* Tanshinone IIA derivatives induced S-phase arrest through stabilizing c-myc G-quadruplex DNA to regulate ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174586.

[10] Li Z, Zhang Y, Zhou Y, *et al.* Tanshinone IIA suppresses the progression of lung adenocarcinoma through regulating CCNA2-CDK2 complex and AURKA/PLK1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23681.

[11] Wang R, Luo Z L, Zhang H, *et al.* Tanshinone IIA reverses

gefitinib-resistance in human non-small-cell lung cancer *via* regulation of VEGFR/Akt pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9355-9365.

[12] Xu J H, Su C J, Zhao F L, *et al.* Paclitaxel promotes lung cancer cell apoptosis *via* MEG3-P53 pathway activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1): 123-128.

[13] 王富嵩, 秦治明. 紫杉醇对肺癌细胞株 A549 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因和蛋白表达的影响 [J]. *中国药房*, 2012, 23(45): 4233-4235.

[14] 雷培森, 王建忠, 师 瑞, 等. 阿霉素联合紫杉醇调节 MAPK/PKC 诱导肺癌细胞凋亡的机制研究 [J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(2): 175-178; 199.

[15] 郝艳梅, 殷红梅, 朱超莽, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/ AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的自噬和凋亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 760-765.

[16] Xie W, Lu J J, Lu Q C, *et al.* Matrine inhibits the proliferation and migration of lung cancer cells through regulation of the protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 723-729.

[17] Chen S F, Zhang Z Y, Zhang J L. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells *via* the IL-6/JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (3): 2733-2739.

[18] Tong Y L, Liu Y T, Zheng H M, *et al.* Artemisinin and its derivatives can significantly inhibit lung tumorigenesis and tumor metastasis through Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31413-31428.

[19] Jiang J, Geng G J, Yu X Y, *et al.* Repurposing the anti-malarial drug dihydroartemisinin suppresses metastasis of non-small-cell lung cancer *via* inhibiting NF- κ B/GLUT1 axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87271-87283.

[20] Xiao X Q, Li Y P, Wang Y, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits Lewis lung carcinoma progression by inducing macrophages M1 polarization *via* AKT/mTOR pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 103: 108427.

[21] Huang S R, Jin S S, Xu B B, *et al.* Puerarin alleviates the progression of non-small cell lung cancer by regulating the miR-342/CCND1 axis [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(6): 1244-1255.

[22] Hu Y F, Li X, Lin L, *et al.* Puerarin inhibits non-small cell lung cancer cell growth *via* the induction of apoptosis [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1731-1738.

[23] Kang H G, Zhang J, Wang B Z, *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.

[24] Zhang T X, Ma L J, Wu P F, *et al.* Gallic acid has anticancer activity and enhances the anticancer effects of cisplatin in non-small cell lung cancer A549 cells *via* the JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1779-1788.

[25] Wang R X, Ma L J, Weng D, *et al.* Gallic acid induces apoptosis and enhances the anticancer effects of cisplatin in human small cell lung cancer H446 cell line *via* the ROS-

dependent mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 3075-3083.

[26] Ko E B, Jang Y G, Kim C W, *et al.* Gallic acid hindered lung cancer progression by inducing cell cycle arrest and apoptosis in A549 lung cancer cells *via* PI3K/Akt pathway[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2022, 30(2): 151-161.

[27] Shen Z C, Wang J, Ke K B, *et al.* Polyphyllin I, a lethal partner of palbociclib, suppresses non-small cell lung cancer through activation of p21/CDK2/Rb pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(23): 2494-2506.

[28] Li H S, Xu Y. Inhibition of EZH2 *via* the STAT3/HOTAIR signalling axis contributes to cell cycle arrest and apoptosis induced by polyphyllin I in human non-small cell lung cancer cells[J]. *Steroids*, 2020, 164: 108729.

[29] Liu M M, Zhu M L, Dong R F, *et al.* Polyphyllin I promotes cell death *via* suppressing UPR-mediated CHOP ubiquitination and degradation in non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(4): 255-266.

[30] Wu Y Z, Si Y, Xiang Y C, *et al.* Polyphyllin I activates AMPK to suppress the growth of non-small-cell lung cancer *via* induction of autophagy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 687: 108285.

[31] Lv J, Zhu S B, Chen H P, *et al.* Paeonol inhibits human lung cancer cell viability and metastasis *in vitro via* miR-126-5p/ZEB2 axis[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 83(2): 432-446.

[32] Zhang L, Chen W X, Li L L, *et al.* Paeonol suppresses proliferation and motility of non-small-cell lung cancer cells by disrupting STAT3/NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 572616.

[33] 魏 东, 张 艳, 田 芳, 等. 肺癌中医辨证分型研究进展 [J]. 养生保健指南, 2019(40): 219.

[34] 蔡 昂, 吕 俊, 夏 静. 五参汤联合甲地孕酮分散片治疗非小细胞肺癌恶病质的疗效观察[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(5): 20-23.

[35] 周 洁, 刘志光, 谭建龙, 等. 百合固金汤治疗非小细胞肺癌的作用机制研究[J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(2): 8-12.

[36] 李国峰, 张武岗, 郭莹帆, 等. 桔梗汤协同增强消癌平口服液抗肺癌作用研究[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1878-1882.

[37] Sun Z D, Shen K P, Xie Y G, *et al.* Shiquan Yuzhen Decoction inhibits angiogenesis and tumor apoptosis caused by non-small cell lung cancer and promotes immune response[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 7492-7507.

[38] Tang M, Wang S M, Wei Y L, *et al.* Inhibition effects of Yuxiao San combined with cisplatin on transplanted tumor growths *via* upregulation of nm-23 and downregulation of K-ras in Lewis lung cancer mice[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1267-1273.

[39] Zhang Z Y, Wang J F, Duan H, *et al.* Traditional Chinese medicine Xihuang Wan inhibited Lewis lung carcinoma in a syngeneic model, equivalent to cytotoxic chemotherapy, by altering multiple signaling pathways[J]. *In Vivo*, 2021, 35(4): 2005-2014.

[40] 梁应凤, 郭姗姗, 张 丹, 等. 健脾益肾方对非小细胞肺癌细胞体外增殖凋亡作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(5): 574-577.

[41] Wang L X, Wu W B, Zhu X W, *et al.* The ancient Chinese decoction Yu-Ping-Feng suppresses orthotopic Lewis lung cancer tumor growth through increasing M1 macrophage polarization and CD4 T cell cytotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1333.

[42] 方 媛, 徐 静, 殷晓聆, 等. 扶正祛邪方减轻老年非小细胞肺癌化疗毒副反应的效果研究[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(4): 223-225; 255.

[43] 赵 蜜, 赵 杰. 扶正解毒汤联合 GP 化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4045-4047.

[44] 许卫娟. 补虚益损方对晚期肺癌化疗患者癌因性疲乏、营养状态及生活质量的影响[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6): 1013-1015.

[45] 龙 鑫, 雷 欧. 温阳益肾汤联合化疗治疗中晚期肺癌 30 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2007(11): 23-24.

[46] 肖晓敏, 彭玲珍, 洪禹霖, 等. 养阴益气解毒方配合靶向药物治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(10): 1679-1682.

[47] 于 盼, 刘 洋, 郑彩霞, 等. 益气养阴方联合化疗, 甲磺酸奥希替尼片治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效观察[J]. 河北中医, 2021, 43(1): 87-91.

[48] 殷金明. 益气养阴消癥汤辅助化疗治疗晚期 NSCLC 的有效性 及免疫调节机制分析[J]. 首都食品与医药, 2021, 28(9): 165-166.

[49] 师 林, 柯 斌, 李永浩. 加味龟鹿二仙胶汤对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 新中医, 2012, 44(8): 74-76.

[50] 廉滋鑫, 任晋进, 张永康, 等. 保肺抑纤汤防治肺癌放射性肺损伤经验[J]. 中医文献杂志, 2017, 35(5): 66-68.

[51] 王存吉, 肖茂良. 蟾蜍保元汤联合放疗对肺腺癌的效果及对血清 Bel-2、Bax 表达的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(17): 2654-2657.

[52] 王志光, 李 新, 王三虎, 等. 独活寄生汤对肺癌溶骨性骨转移放疗患者骨相关事件的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(5): 70-71.

[53] 牛广斌. 加味当归补血汤治疗肺癌放疗后白细胞减少的临床疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(84): 2-13.

[54] 张红军, 王 梅, 邱文生, 等. 青地汤防治肺癌放疗反应效果观察[J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(2): 128-130.

[55] 张 霆, 马胜林, 岳建华, 等. 清燥救肺汤预防肺癌患者放射性肺损伤的临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(4): 315-316.

[56] 赵家彬, 张同兴, 李耀忠, 等. 银翘青黛汤联合放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(19): 2235-2236.

[57] 杨春生, 种道群. “增液解毒汤”防治局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗所致急性放射性食管炎 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2019, 51(3): 36-38.

[58] Hou Z Y, Tong X P, Peng Y B, *et al.* Broad targeting of

triptolide to resistance and sensitization for cancer therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 771-780.

[59] Meng G M, Wang W, Chai K Q, *et al.* Combination treatment with triptolide and hydroxycamptothecin synergistically enhances apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells through PP2A-regulated ERK, p38 MAPKs and Akt signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 1007-1017.

[60] Xie C Q, Zhou P, Zuo J, *et al.* Triptolide exerts pro-apoptotic and cell cycle arrest activity on drug-resistant human lung cancer A549/Taxol cells *via* modulation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3586-3590.

[61] Li F Q, Cui H Z, Jin X, *et al.* Triptolide inhibits epithelial-mesenchymal transition and induces apoptosis in gefitinib-resistant lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(5): 1569-1579.

[62] Jiang N, Dong X P, Zhang S L, *et al.* Triptolide reverses the Taxol resistance of lung adenocarcinoma by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and the expression of NF- κ B-regulated drug-resistant genes[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 153-159.

[63] Zhu J Y, Wang H H, Chen F, *et al.* Triptolide enhances chemotherapeutic efficacy of antitumor drugs in non-small-cell lung cancer cells by inhibiting Nrf2-ARE activity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 358: 1-9.

[64] Goel A, Aggarwal B B. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs[J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(7): 919-930.

[65] Shen J, Chen Y J, Jia Y W, *et al.* Reverse effect of curcumin on CDDP-induced drug-resistance *via* Keap1/p62-Nrf2 signaling in A549/CDDP cell[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(12): 1190-1196.

[66] Ye M X, Zhao Y L, Li Y, *et al.* Curcumin reverses cis-platin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1 α and caspase-3 mechanisms[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8-9): 779-787.

[67] Chen P, Li J, Jiang H G, *et al.* Curcumin reverses cisplatin resistance in cisplatin-resistant lung cancer cells by inhibiting FA/BRCA pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3591-3599.

[68] Zhang J, Zhang T, Ti X Y, *et al.* Curcumin promotes apoptosis in A549/DDP multidrug-resistant human lung adenocarcinoma cells through an miRNA signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(1): 1-6.

[69] Kang J H, Kang H S, Kim I K, *et al.* Curcumin sensitizes human lung cancer cells to apoptosis and metastasis synergistically combined with carboplatin[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(11): 1416-1425.

[70] Ahmmed B, Kampo S, Khan M, *et al.* Rg3 inhibits gemcitabine-induced lung cancer cell invasiveness through ROS-dependent, NF- κ B- and HIF-1 α -mediated downregulation of PTX3[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10680-10697.

[71] Jiang Z S, Yang Y F, Yang Y L, *et al.* Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 378-383.

[72] Liu C, Gong Q, Chen T, *et al.* Treatment with 20 (S) - ginsenoside Rg3 reverses multidrug resistance in A549/DDP xenograft tumors[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4376-4382.

[73] Chian S, Zhao Y N, Xu M, *et al.* Ginsenoside Rd reverses cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer A549 cells by downregulating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(8): 838-845.

[74] Feng S L, Luo H B, Cai L, *et al.* Ginsenoside Rg5 overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter: *in vitro* and *in vivo* study[J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 247-257.

[75] Yun U J, Lee I H, Lee J S, *et al.* Ginsenoside Rp1, a ginsenoside derivative, augments anti-cancer effects of actinomycin D *via* downregulation of an AKT-SIRT1 pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 605.

[76] Lin L, Li L B, Chen X Q, *et al.* Preliminary evaluation of the potential role of β -elemene in reversing erlotinib-resistant human NSCLC A549/ER cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3380-3388.

[77] Yao C C, Jiang J, Tu Y R, *et al.* β -Elemene reverses the drug resistance of A549/DDP lung cancer cells by activating intracellular redox system, decreasing mitochondrial membrane potential and P-glycoprotein expression, and inducing apoptosis[J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(4): 304-312.

[78] Sato E, Ohta S, Kawakami K, *et al.* Tetrandrine increases the sensitivity of human lung adenocarcinoma PC14 cells to gefitinib by lysosomal inhibition[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(12): 6585-6593.

[79] Ye L Y, Hu S, Xu H E, *et al.* The effect of tetrandrine combined with cisplatin on proliferation and apoptosis of A549/DDP cells and A549 cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 40.

[80] Moon J Y, Manh Hung L V, Unno T, *et al.* Nobiletin enhances chemosensitivity to adriamycin through modulation of the Akt/GSK3 β / β -Catenin/MYC/MRP1 signaling pathway in A549 human non-small-cell lung cancer cells[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1829.

[81] Teng X, Wang S Y, Shi Y Q, *et al.* The role of emodin on cisplatin resistance reversal of lung adenocarcinoma A549/DDP cell[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32: 939-949.

[82] Xin Y Q, Yin F, Qi S M, *et al.* Parthenolide reverses doxorubicin resistance in human lung carcinoma A549 cells by attenuating NF- κ B activation and HSP70 up-regulation[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 221(2): 73-82.

[83] Xia C, Bai X P, Hou X Y, *et al.* Cryptotanshinone reverses cisplatin resistance of human lung carcinoma A549 cells through down-regulating Nrf2 pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 816-824.