

中药抑制肺癌血管生成的作用机制研究进展

赵丽娜, 李倩, 王闻文, 杨胤清, 肖桦*
(成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 肺癌是一种发病率高、死亡率高的恶性肿瘤,对人类健康构成极大威胁。新生血管生成可能是肺癌发生的重要机制之一。肺癌细胞的生长可通过新血管生成获得必要的营养物质,从而引起肺癌的扩散和转移。目前,抗血管生成靶向药是除手术、放化疗、免疫治疗外临床常用的西医治疗手段,然而治疗后会出现血栓、高血压、腹泻、心脏毒性等不良反应,严重影响了患者的生存质量。随着对血管生成的不断认知,肺癌治疗方案的选择成为肺癌治疗领域的研究热点和难点。中医学认为血管生成可归属于“络病”范畴,由于外邪入侵、正气不足等因素导致机体脏腑虚损,日久可致气机不畅,瘀血痰浊等互结于络道,使络脉功能下降,为肺癌的发生提供了有利条件。已有越来越多的现代研究证实中药可抑制肺癌新生血管生成,从而起到抑瘤作用。此外,由于中药具有独特的优势,可以有效降低不良反应,提高疗效,改善患者生活情况,配合其他西医疗法有明显的协同作用,在肺癌治疗中有广泛的应用前景。该文通过总结中药抗肺癌血管生成的相关实验研究结果,对中药抑制肺癌血管生成的作用机制进行了梳理,以期为临床肺癌治疗策略的优化提供借鉴和参考。

[关键词] 肺癌; 血管生成; 中药; 作用机制

[中图分类号] R25;R242;R2-031;R246.5;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)20-0236-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212094

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210902.1018.003.html>

[网络出版日期] 2021-09-02 14:18

Mechanism of Chinese Medicine Against Angiogenesis in Lung Cancer: A Review

ZHAO Li-na, LI Qian, WANG Wen-wen, YANG Yin-qing, XIAO Hua*
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Lung cancer is a malignant tumor with high incidence and high mortality, posing a great threat to human health. Neovascularization may be one of the important mechanisms of lung cancer. The growing lung cancer cells can obtain necessary nutrients from the newly formed blood vessels, thereby causing the spread and metastasis of lung cancer. Nowadays, anti-angiogenic drugs are commonly used in western medicine in addition to surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. However, the resulting adverse reactions such as thrombosis, hypertension, diarrhea, and cardiotoxicity have seriously affected the quality of life of patients. As the recognition of angiogenesis deepens, the selection of lung cancer treatment options has become a research hotspot and difficulty in the field of lung cancer treatment. In traditional Chinese medicine (TCM), angiogenesis is believed to fall into the category of “collateral disease”. The invasion of external pathogens and deficiency of healthy Qi will cause visceral dysfunction, which can be gradually followed by Qi obstruction and blood stasis and phlegm-turbidity congesting the collaterals. As a result, the collateral function will be damaged, providing favorable conditions for the occurrence of lung cancer. More and more modern studies have confirmed that TCM is able to inhibit angiogenesis in the lung cancer, thereby resisting the tumor. In addition, by virtue of the unique advantages, TCM effectively reduces adverse reactions, enhances the efficacy, and improves the

[收稿日期] 20210528(008)

[基金项目] 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2020JC0030)

[第一作者] 赵丽娜,在读硕士,从事肺癌基础与临床研究,E-mail:z18434371176@163.com

[通信作者] *肖桦,硕士,副教授,从事肺癌基础与临床研究,E-mail:selinahuaxiao@126.com

living conditions of patients. Moreover, it can synergize with other western medicine therapies in the treatment of lung cancer, exhibiting a wide application prospect. This paper summarizes the mechanisms of TCM in inhibiting angiogenesis of lung cancer reported in relevant experimental research, hoping to provide reference for the optimization of clinical treatment strategies for lung cancer.

[Keywords] lung cancer; angiogenesis; traditional Chinese medicine; mechanism of action

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度及死亡率居于恶性肿瘤首位。由于肺癌早期症状隐匿,绝大多数患者在中晚期才被确诊,其5年生存率仅有19%左右,总体预后较差,患者生活质量较低^[1-3]。治疗肺癌的主要方法有手术、放化疗、靶向治疗和免疫治疗等,虽然治疗技术取得了革命性进展,但是仍存在不良反应、耐药、应答率低等问题,肺癌治疗靶点的寻找和方案的优化势在必行^[4-6]。中医药作为肺癌辅助治疗的主要方式,在肺癌综合治疗中具有减轻不良反应、靶点广泛等优势,因此中医药是提高肺癌疗效的重要途径之一。笔者前期查阅相关文献发现血管生成在肺癌的发生发展中起着重要作用,血管新生可为肺癌细胞的侵袭转移提供有利条件,是目前肺癌领域的研究热点。中医学认为肺癌的病机主要是由于正气亏虚,阴阳失调,邪毒趁虚而入,导致脏腑功能失调,气机不畅,血瘀痰阻,瘀阻络脉,日久形成肺部积块^[7]。痰、瘀等邪长期互结于络道可致络道增殖,引起病络生成的结果。随着中西医理论的相互渗透,中医的“络病理论”与现代医学的“血管生成”有高度相关性^[8]。当前,阻断新血管生成已成为肺癌治疗的关键靶点,大量研究表明中药可有效抑制肺癌血管生成,阻止肺癌细胞生长及转移^[9-11],基于此,本文对中药抑制肺癌血管生成的现代分子学机制进行综述,以期临床提供参考。

1 血管生成与肺癌的关系

1.1 血管生成的历史认识与现代认识 中医学认为,血管生成可归属于“络病”范畴^[12-13]。《黄帝内经·素问·脉要精微论》中曰:“夫脉者,血之府也。”提出“脉”是贮藏气血的处所和气血循环流动的通道。络脉可以输布气血津液濡养五脏六腑、四肢百骸、皮肉筋骨等,如络脉受邪则会影响其正常生理功能,导致疾病的发生。肺癌多在外邪侵袭、脏腑虚损等因素的影响下,使机体正气亏损,癌毒内蕴,日久则气血运行不畅,瘀血、痰浊等互结于络道,使络道亢进,不断增殖,导致病络生成^[14-15]。

现代医学认为,血管生成是指从已有的血管中以出芽方式形成新血管的过程,包括基底膜降解、

血管内皮细胞的增殖分化及血管通透性增加等^[16-17]。新血管生成是由Juda Folkman教授于1971年率先提出^[18],他认为血管生成是肿瘤生长转移的重要因素。在肿瘤组织中,新生血管可通过为肿瘤细胞供氧、输送营养物质等方式促进肿瘤的发展转移。因此,抑制血管新生可有效控制肿瘤生长,延长患者生存期,为临床治疗肿瘤提供了理论依据。

1.2 血管生成是肺癌发生发展的重要条件 血管生成是肺癌的特征之一,与肺癌的发生发展关系密切。肺癌组织中的新生血管能为肺癌细胞的生长提供所需的氧气和营养物质^[19],使肺癌细胞快速增殖,导致其快速生长和转移,因此,新血管生成是肺癌生长和浸润转移的重要条件。不过肿瘤血管生成是一个复杂的过程,其中各种信号分子参与调节,包括肿瘤血管生成和抗血管生成因子的相互作用和调节。促血管生成因子在正常组织中与抗血管生成因子处于动态平衡,但在肿瘤组织中这种平衡被打破,这主要表现为抗血管生成因子的表达受到抑制,而促血管生成因子的表达增加,从而引起内皮细胞迁移和增殖^[20]。因此,抑制肺癌血管生成,阻断肺癌细胞营养供给,可以抑制肺癌的生长和降低肺癌细胞的浸润转移^[21]。

2 中药抑制肺癌血管生成的作用机制

2.1 抑制促血管生成因子表达

2.1.1 抑制血管内皮生长因子(VEGF)表达 VEGF及其受体VEGFR的信号通路是影响血管生成的重要因素之一^[22-23]。VEGF是控制肺癌新生血管生成最有效和特异的因子,不仅在肺癌的发生和转移中发挥重要作用,而且对肺癌细胞的增殖和凋亡也有一定的影响^[24]。路璐等^[25]的研究显示VEGF的表达与非小细胞肺癌(NSCLC)的临床分期明显相关,高表达组5年生存率显著低于低表达组,表明VEGF的表达促进了肺癌的浸润和转移。VEGFR是一种含有VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3的酪氨酸激酶受体,而VEGFR2是VEGF的主要功能受体。通过VEGF与VEGFR2的结合,可以诱导血管内皮细胞增殖分化,促进血管新生^[26]。

徐晓玉等^[27]对Lewis肺癌荷瘤小鼠予川芎嗪干

预,发现川芎嗪对Lewis肺癌细胞VEGF的表达有抑制作用,从而控制肺癌的生长及转移。HOU等^[28]的研究表明固金消瘤汤对肺癌的抑制作用可能与降低Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)通路中VEGF,磷酸化(p)-STAT3的表达有关,且VEGF的表达呈剂量依赖性,因此VEGF是固金消瘤汤抗肿瘤的有效靶点之一。在临床研究中,张春玲等^[29]对80例中晚期NSCLC患者采用益肺消瘤汤配合化疗及单纯化疗进行治疗,研究结果表明“益肺消瘤汤”可显著降低VEGF,基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,从而有效抑制肺癌细胞的浸润及转移。何春霞等^[30]研究发现对照组按常规TP方案化疗,试验组在对照组治疗方案的基础上加用消积饮,试验组循环血管内皮细胞(CECs)的表型(CD146⁺),VEGF显著低于对照组,提示CECs,VEGF可能是复方消积饮治疗肺癌血管生成的重要靶点。

2.1.2 降低MMP活性 MMPs系统是一组序列和结构高度同源的蛋白酶系统,可通过降解基质膜来促进肺癌细胞侵袭转移和血管生成^[31]。在正常组织中MMPs呈低水平表达,但相关组织在病理状态下呈异常表达与肿瘤转移、血管生成等密切相关^[32]。MMPs可分为5个亚族,其中明胶酶MMP-2, MMP-9被认为是促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞生长的重要标志之一^[33-34]。MMP-2和MMP-9可以通过刺激细胞外基质(ECM)活化潜在的促血管生成因子[VEGF,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等],从而影响新生血管生成。赵天源等^[35-36]应用免疫组化和酶联免疫吸附测定试验(ELISA)法检测肺癌组织和血清中MMP-2水平,实验结果显示肺癌患者MMP-2水平明显高于肺良性病变及术后患者。MMP-2与肺癌的转移和预后紧密相关。ZHANG等^[37]的研究提示MMP-9的表达与肺癌的发生发展有密切关系,而且MMP-9阳性表达越高,3年生存率越低,提示MMP-9高表达组预后较差。因此,抑制MMP-2, MMP-9能有效控制基质膜的降解,阻止肺癌血管生成及肺癌细胞生长转移。

王中奇等^[38]研究发现用肺岩宁方及其拆方补肾方、抗癌方灌胃给药Lewis肺癌小鼠,发现MMP-2, MMP-9 mRNA和蛋白表达水平明显降低。此外,这3组肿瘤微血管密度(MVD)均低于模型组,差异具有统计学意义。该研究提示补肾抗癌中药的抑癌机制可能与抑制肿瘤血管生成靶点MMP-2, MMP-9的表达有关。王定勇等^[39]研究发

现对照组予传统TP化疗方案,观察组采用传统TP化疗加盐酸川芎嗪氯化钠注射液方案,观察组MMP-2, MMP-9水平显著低于对照组,说明川芎嗪对抑制血管生成和肺癌细胞的生长具有积极作用。

2.1.3 抑制血管生成素-2(Ang-2)水平 Ang属于血管生成因子之一,包括4个亚型,可以结合内皮细胞酪氨酸激酶受体Tie2,从而促进新血管形成过程^[40-41]。其中Ang-2被认为是重要的血管生成促进因子,已有研究表明Ang-2在肺癌中的表达明显高于癌旁组织^[42-43],且与患者的临床病理特征及预后密切相关,提示Ang-2可能是肺癌治疗的关键靶点之一。此外,有研究报道Ang-2可与VEGF共同作用于血管内皮细胞,增加血管内皮细胞的通透性,从而促进肺癌细胞的侵袭及转移^[44-45],由此可见二者可共同调节肺癌血管生成。周明丽等^[46]研究发现NSCLC患者经化疗联合健脾补肾法治疗后,与单纯化疗对比,患者Ang-2, VEGF水平明显降低,且有效改善了患者生活质量,提示中药配合化疗调控血管生成相关因子是提高肺癌临床治疗效果的重要靶点。黄秀萍等^[47]研究表明沙参麦冬汤合五味消毒饮联合化疗可显著降低肺癌患者Ang-2,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,且近期总有效率明显高于对照组,提示沙参麦冬汤合五味消毒饮可能通过抑制Ang-2的表达来控制肺癌血管生成,从而提高临床疗效。

2.1.4 下调bFGF bFGF是重要的血管生成因子,对血管内皮细胞的有丝分裂有促进作用,从而加速肿瘤新生血管形成^[48-49]。朱敏等^[50]报道bFGF在肺癌组织中表达水平明显升高,且与肺癌患者病理分期、分化程度、血管浸润及淋巴结转移有关。此外,该研究还发现bFGF阳性表达率与患者生存率呈负相关,原因可能是bFGF高表达会更容易促进患者血管浸润及淋巴结转移,加快新血管形成,从而降低患者的生存率。李道睿等^[51]研究发现通络活血虫类药能显著下调A549细胞中bFGF, VEGF,转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的含量,且对A549细胞的增殖有抑制作用,提示通络活血虫类药可能通过调控血管生成相关因子来实现抗肿瘤作用。王绍辉等^[52]研究表明苏铁总黄酮能减少Lewis肺癌小鼠VEGF, bFGF的表达,并且通过苏木素-伊红(HE)染色结果显示苏铁总黄酮可有效抑制肿瘤细胞的恶性增殖,表明苏铁总黄酮可能通过降低促血管生成因子VEGF, bFGF的表达来发挥抑癌作用。冯高华等^[53]将84例NSCLC患者随机分为观察组和对照

组,对照组给予吉西他滨化疗,观察组在对照组基础上加用扶正抗癌方,结果表明观察组 bFGF, MMP9, 癌胚抗原(CEA)表达水平均低于对照组,且观察组总有效率显著高于对照组,提示扶正抗癌方辅助化疗可抑制肺癌血管生成,提高疗效。

2.2 上调血管生成抑制因子水平 血管抑素(AS)和内皮抑素(ES)是重要的血管生成抑制因子,能特异作用于血管内皮细胞,抑制内皮细胞的增殖,并诱导其凋亡,从而抑制肿瘤血管生成,控制肿瘤细胞的生长及转移^[54-55]。研究显示,AS,ES能有效控制肺癌的生长,瘤组织中AS,ES越高,肿瘤越小,TNM分期越低,淋巴转移风险越低^[56-57]。任威等^[58]研究发现Lewis肺癌小鼠经顺铂化疗后AS,ES水平降低,VEGF表达升高,应用痰热清注射液辅助化疗可以缓解这一趋势,从而抑制新血管形成,延缓肿瘤的生长。李斐斐等^[59]研究表明益肺清化颗粒能降低小鼠瘤组织中的VEGF表达,升高AS,ES的表达,提示益肺清化颗粒可以通过抑制血管生成来达到抗肿瘤作用。水会锋^[60]在化疗基础上配合参芪扶正注射液治疗小细胞肺癌患者,并与单纯化疗比较,结果显示观察组ES水平明显高于对照组,VEGF,CEA水平显著低于对照组,化疗后1年累积生存率观察组为65.0%,高于对照组的44.4%,提示参芪扶正注射液可能通过抗肺癌血管生成来提高抑瘤效果。

2.3 抑制内皮细胞增殖 血管内皮细胞作为与血管生成有关因素的最终作用点,在肺癌新血管生成中起着重要作用^[61-62]。刘浩等^[63]用四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色法检测内皮细胞增殖能力,实验结果表明扶正解毒方对肿瘤血管内皮细胞增殖的抑制率达51%,而对正常血管内皮细胞没有显著影响;此外他们通过体内及体外研究结果显示扶正解毒方能有效降低VEGF,VEGFR-2表达,且VEGFR-2表达水平与正常内皮细胞接近。其中VEGFR-2是血管内皮细胞上的受体,与VEGF结合会刺激内皮细胞增殖,表明扶正解毒方抑制血管生成可能与调控VEGF/VEGFR-2通路表达水平有关。陈明伟等^[64]采用MTT法检测人参提取物20(R)-人参皂苷R_{g3}对A549细胞、血管内皮细胞HUVEC304及条件培养液(CM)诱导的内皮细胞增殖的影响,同时用透射电镜观察CM诱导的内皮细胞的超微结构。结果显示R_{g3}能明显抑制内皮细胞的生长,此外通过电镜观察到CM诱导内皮细胞核膜缺损及凋亡小体形成,提示R_{g3}对内皮细胞增殖有抑制作用,这可能是

抑制肺癌血管生成的机制之一。

2.4 降低肺癌组织MVD MVD是衡量新血管形成程度的主要标志。研究显示,MVD与肿瘤大小、临床分期和淋巴结转移等有显著相关性^[65]。许成勇等^[66]研究报道用低、中、高剂量黄芪-莪术配伍对Lewis肺癌小鼠的抑瘤率分别是20.9%,37.70%,40.42%,且黄芪-莪术配伍组瘤组织MVD计数和VEGF平均吸光度显著低于模型组。黄芪-莪术配伍抑制荷瘤小鼠生长机制可能是降低肺癌组织MVD和VEGF表达,进而调控肿瘤血管生成。王克强等^[67]实验结果表明中药复方肺金生方可显著降低荷瘤小鼠MVD数量及VEGF,bFGF表达水平,从而达到抗肺癌血管生成和抑制Lewis肺癌生长。

2.5 调节相关信号通路

2.5.1 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路 PI3K/Akt信号通路与肺癌的发生发展紧密相关,在抑制肺癌细胞凋亡,促进细胞增殖等方面发挥重要作用^[68-69]。研究表明第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)缺失可激活该通路,促进血管生成^[70]。活化PI3K/Akt通路后能上调HIF-1 α 的表达,而HIF-1 α 可通过调节其下游靶基因VEGF的表达促进肿瘤血管生成^[71]。夏孟蛟^[72]研究发现风药可提高PTEN表达,抑制PI3K,Akt的活化,且通过血行转移实验发现风药可控制VEGF的表达,提示风药可抑制PI3K/Akt通路的激活,降低VEGF的表达,抑制肺癌血管生成,进而控制肺癌的侵袭转移。

2.5.2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK信号通路是真核生物信号网络中的关键途径之一,其中,c-Jun氨基末端激酶(JNK)与p38是该通路的重要成员,能促进血管内皮细胞增殖和新血管生成,加速肿瘤进展^[73-74]。王子卿等^[75]研究发现二陈汤加沙参、麦冬可下调Lewis肺癌小鼠瘤组织p-JNK,p-p38蛋白表达,同时可抑制VEGFR-2蛋白表达,提示二陈汤加沙参、麦冬可能通过降低p-JNK活性,抑制JNK磷酸化来发挥抗肿瘤血管生成作用。容国义等^[76]采用蜂毒穴位注射Lewis肺癌小鼠,发现小鼠瘤组织中p-JNK,p-c-Jun,HIF-1 α ,VEGF表达水平均下调。因此,蜂毒穴位注射对肺癌血管生成的抑制可能与抑制JNK信号通路的表达有关。

2.5.3 JAK2/STAT3信号通路 JAK2/STAT3信号通路在肿瘤细胞生长、凋亡和血管生成等过程中起着关键性作用^[77-78]。研究表明,JAK2/STAT3通路的

活化会通过调控血管生成相关因子的表达促进肺癌新血管生成^[79-80]。因此,JAK2/STAT3信号通路可能是抑制肺癌血管生成的重要靶点。吴吟秋等^[81]研究结果表明周氏固金消瘤汤能显著下调A549细胞中p-JAK2,STAT3,p-STAT3,VEGF蛋白表达,且呈浓度依赖性,此外还通过体外实验发现周氏固金

消瘤汤能减少人脐静脉内皮细胞(HUVEC)环状血管结构,提示周氏固金消瘤汤可能通过抑制JAK2/STAT3通路的异常激活来阻止肺癌血管生成。

综上所述,中药可通过多种途径和靶点来抑制肺癌血管生成,进而提高肺癌疗效,对临床治疗肺癌具有一定的指导价值。具体作用机制见表1。

表1 中药抑制肺癌血管生成的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in inhibiting lung cancer angiogenesis

作用机制	中医药	关键靶点	
抑制促血管生成因子表达	①抑制血管内皮生长因子表达 ②降低基质金属蛋白酶活性 ③抑制Ang-2水平 ④下调碱性成纤维细胞生长因子	川芎嗪 ^[27] ;固金消瘤汤 ^[28] ;益肺消瘤汤 ^[29] ;消积饮 ^[30] 肺岩宁方及其拆方补肾方、抗癌方 ^[38] ;盐酸川芎嗪氯化钠注射液 ^[39] 健脾补肾法 ^[46] ;沙参麦冬汤合五味消毒饮 ^[47] 通络活血虫类药 ^[51] ;苏铁总黄酮 ^[52] ;扶正抗癌方 ^[53]	VEGF MMP-2, MMP-9 Ang-2 bFGF
上调血管生成抑制因子水平	痰热清注射液 ^[58] ;益肺清化颗粒 ^[59] ;参芪扶正注射液 ^[60]	AS, ES	
抑制内皮细胞增殖	扶正解毒方 ^[63] ;人参皂甙Rg3 ^[64]	VEC	
降低肺癌组织微血管密度	黄芪-莪术配伍 ^[66] ;肺金生方 ^[67]	MVD	
调节相关信号通路	①PI3K/Akt信号通路 ②MAPK信号通路 ③JAK2/STAT3信号通路	风药 ^[72] 二陈汤加沙参、麦冬 ^[75] ;蜂毒穴位注射 ^[76] 周氏固金消瘤汤 ^[81]	PTEN, PI3K, Akt p-JNK, p-p38 p-JAK2, STAT3, p-STAT3

3 讨论

肺癌是恶性程度较高的肿瘤,在中医学中属于癥瘕、积聚等范畴。目前,“抑制血管生成”是肺癌治疗的重要靶点,中药抗血管生成机制主要包括抑制血管生成相关因子的表达、促进抗血管生成因子表达、抑制血管内皮细胞增殖、改善血液流变学异常及调控相关信号通路等方面,从而达到抗肿瘤的作用。

总体而言,中药可通过抑制肺癌血管生成提高治疗效果,具有缓解耐药性、增效减毒等效应,为肺癌临床上的综合治疗提供支持。但是肺癌的发病因素复杂,目前仍存在一些待解决的问题,①这些作用机制之间存在什么样的联系,是否还有未发现的机制,未来需要进一步探索中药抗肺癌血管生成的作用机制;②中药作为肺癌治疗的辅助手段,不良反应小,治疗效果值得肯定,但要想更有效的改善患者预后,需要进一步加强联合治疗在抗血管生成中的研究;③中药复方成分复杂,需筛选有效抗血管生成成分。因此,中药抗肺癌血管生成作用机制应以中医理论与现代医学为指导,加强实验研究,为肺癌治疗方案的优化提供新思路。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.

[3] THE L. Lung cancer: some progress, but still a lot more to do[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1880-1880.

[4] MICHELLE XU M, PU Y, WEICHSELBAUM R R, et al. Integrating conventional and antibody-based targeted anticancer treatment into immunotherapy[J]. Oncogene, 2017, 36(5): 585-592.

[5] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.

[6] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 379(24): 2342-2350.

[7] 蒋晨露, 师瑞瑞, 孟庆娥, 等. 从“益气养阴、化痰散结”复法论治晚期肺癌析要[J]. 江苏中医药, 2020, 52(1): 76-78.

[8] 张三印, 陈钢, 黄秀深, 等. 血管生成的中医理论初探

- [J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 773-775.
- [9] TANG J H, ZHANG H M, ZHANG Z H, et al. Effect of tetramethylpyrazine combined with cisplatin on VEGF, KLF4 and ADAMTS1 in Lewis lung cancer mice [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10 (8) : 813-818.
- [10] ZHANG C, WANG N, TAN H-Y, et al. Targeting VEGF/VEGFRs pathway in the antiangiogenic treatment of human cancers by traditional Chinese medicine [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17 (3) : 582-601.
- [11] 林卫佳, 刘志, 张秀珑, 等. 川芎嗪联合顺铂对小鼠肿瘤血管生成的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 285-287.
- [12] 熊露, 郑红刚. 肺癌之络病观[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(2): 86-90.
- [13] 奚胜艳, 高学敏, 张建军, 等. 从中医络病与络病理论认识肿瘤血管生成[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(12): 804-807, 822.
- [14] 刘惠惠, 常靖, 郑清莲, 等. 从络病理论论治肿瘤[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(24): 3098-3099.
- [15] 何伟, 佟雅婧, 胡勇. 从“伏毒入络”论中晚期肺癌病因病机[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(11): 5-8.
- [16] KAZEROUNIAN S, LAWLER J. Integration of pro- and anti-angiogenic signals by endothelial cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 171-179.
- [17] TELEANU R I, CHIRCOV C, GRUMEZESCU A M, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 84.
- [18] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [19] KERBEL R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
- [20] JÁSZAI J, SCHMIDT M H H. Trends and challenges in tumor anti-angiogenic therapies [J]. *Cells*, 2019, 8 (9): 1102.
- [21] LI X, YU M, YANG C. YY1-mediated overexpression of long noncoding RNA MCM3AP-AS1 accelerates angiogenesis and progression in lung cancer by targeting miR-340-5p/KPNA4 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2258-2267.
- [22] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [23] SIMONS M, GORDON E, CLAESSION-WELSH L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611-625.
- [24] FREZZETTI D, GALLO M, MAIELLO M R, et al. VEGF as a potential target in lung cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(10): 959-966.
- [25] 路璐, 潘峰, 赵成, 等. 缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子与非小细胞肺癌中临床病理特征和预后关系的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(3): 411-417.
- [26] PEACH C J, MIGNONE V W, ARRUDA M A, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1264.
- [27] 徐晓玉, 严鹏科, 陈刚, 等. 川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(2): 151-154.
- [28] HOU C, ZHOU D H, WU Y J, et al. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effect of Gujin Xiaoliu Tang in non-small cell lung cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 1-14.
- [29] 张春玲, 潘殿柱, 于欣. 益肺消癌汤联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者 VEGF、MMP-2 及 MMP-9 的影响 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(1): 66-69.
- [30] 何春霞, 李柳宁, 张力文, 等. 消积饮联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌对 CECs 和 VEGF 表达调控及其近期疗效的临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(10): 2374-2376.
- [31] JABŁOŃSKA-TRYPUĆ A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177-183.
- [32] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [33] DONG Q Z, WANG Y, TANG Z P, et al. Derlin-1 is overexpressed in non-small cell lung cancer and promotes cancer cell invasion via EGFR-ERK-mediated up-regulation of MMP-2 and MMP-9 [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 954-964.
- [34] HUANG H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10): 3294.
- [35] 赵天源, 常延河, 张艳敏, 等. 非小细胞肺癌中 KiSS-1、MMP-2 和 MVD 的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(2): 199-202.
- [36] 赵天源, 张艳敏, 常延河. 非小细胞肺癌组织中

- HAb18G、MMP-9 和 MMP-2 表达与预后的相关性 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(7): 819-822.
- [37] ZHANG H, ZHAO B, ZHAI Z G, et al. Expression and clinical significance of MMP-9 and p53 in lung cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1358-1365.
- [38] 王中奇, 邓海滨, 吴继, 等. 肺岩宁方组分对小鼠肿瘤血管生成与 MMP-2、MMP-9 关系的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1229-1233.
- [39] 王定勇, 邓斌, 邓英国, 等. 川芎嗪联合顺铂对老年肺癌病人基质细胞衍生因子-1、凋亡抑制蛋白因子与基质金属蛋白酶表达的影响 [J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1643-1646.
- [40] EKLUND L, KANGAS J, SAHARINEN P. Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(1): 87-103.
- [41] SAHARINEN P, EKLUND L, ALITALO K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(9): 635-661.
- [42] COELHO A L, ARAÚJO A M, GOMES M P, et al. Combined Ang-2 and VEGF serum levels: holding hands as a new integral biomarker in non-small-cell lung cancers [J]. Future Oncol, 2015, 11(24): 3233-3242.
- [43] 邱历伟, 陈建荣, 杨绪莉, 等. 血管生成素 2 异常表达与肺癌侵袭、转移和预后的关系 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(16): 1261-1266.
- [44] 翟乃亮, 刘金苹, 高福泉. 非小细胞肺癌患者血清中 VEGF、Ang-2 和 survivin 的表达及相关性研究? [J]. 滨州医学院学报, 2016, 39(1): 23-25, 60.
- [45] 刘源源, 王生伟. 非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 和 Ang-2 的表达和临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(19): 2774-2777.
- [46] 周明丽, 张娟, 韩丽华. 化疗联合健脾补肾法治疗肺癌对血管生成素-2、血管内皮生长因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 624-625.
- [47] 黄秀萍, 张荣坤, 余平安. 沙参麦冬汤合五味消毒饮对Ⅲ期肺癌化疗减毒增效的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3053-3056.
- [48] XIAO X Y, LANG X P. Correlation between MMP-7 and bFGF expressions in non-small cell lung cancer tissue and clinicopathologic features [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2): 427-432.
- [49] ZHANG L, DENG Y, ZHANG Y, et al. The design, characterizations, and tumor angiogenesis inhibition of a multi-epitope peptibody with bFGF/VEGFA [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1190.
- [50] 朱敏, 安云霞. 肝素酶、碱性成纤维细胞生长因子在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(34): 37-41.
- [51] 李道睿, 王苗苗, 于明薇, 等. 通络活血虫类药对乏氧环境下肺癌血管生成相关细胞因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(9): 39-42.
- [52] 王绍辉, 马四补, 颜昱, 等. 苏铁总黄酮对 Lewis 肺癌模型小鼠 VEGF、bFGF、HIF-1 α 、NF- κ B 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1029-1034.
- [53] 冯高华, 刘美秀. 扶正抗瘤方辅助化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 CEA、bFGF 及 MMP-9 的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(8): 904-907.
- [54] MATSUMOTO G, HIROHATA R, HAYASHI K, et al. Control of angiogenesis by VEGF and endostatin-encapsulated protein microcrystals and inhibition of tumor angiogenesis [J]. Biomaterials, 2014, 35(4): 1326-1333.
- [55] 汪力慧, 李凯. 血管内皮抑素对小鼠体内 Lewis 肺癌血管生成及转移影响的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(10): 587-590, 598.
- [56] LIU S G, YUAN S H, WU H Y, et al. The clinical research of serum VEGF, TGF- β_1 , and endostatin in non-small cell lung cancer [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(1): 165-169.
- [57] VOLM M, MATTERN J, KOOMÄGI R. Angiostatin expression in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(8): 3236-3240.
- [58] 任威, 李娟. 痰热清注射液辅助化疗对 Lewis 肺癌模型小鼠免疫功能及血管内皮生长因子、血管抑素、内皮抑素水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2775-2778.
- [59] 李斐斐, 吴皓, 陈璐, 等. 益肺清化颗粒对 Lewis 肺癌小鼠 VEGF、bFGF、Angiostatin、Endostatin 影响的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1086-1092.
- [60] 水会锋. 参芪扶正注射液在老年小细胞肺癌患者化疗中的临床价值 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3238-3240.
- [61] KRÜGER-GENGE A, BLOCKI A, FRANKE R P, et al. Vascular endothelial cell biology: an update [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4411.
- [62] VIALARD C, LARRIVÉ B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets [J]. Angiogenesis, 2017, 20(4): 409-426.
- [63] 刘浩, 方素萍, 赵志正, 等. 扶正解毒方选择性抑制肿瘤血管生成及调控 VEGF/VEGFR-2 信号通路的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6): 626-628.
- [64] 陈明伟, 马爱群, 倪磊, 等. 人参皂甙对肺癌细胞和血

- 管上皮细胞增生、凋亡及其周期的影响[J]. 中南大学学报:医学版,2005,30(2):149-152.
- [65] CHEN L, QIN Y, ZHANG T, et al. Clinical significance of cancer-associated fibroblasts and their correlation with microvessel and lymphatic vessel density in lung adenocarcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2019,33(4):e22832.
- [66] 许成勇,徐冉,王毓国,等. 黄芪-莪术配伍对Lewis肺癌生长转移及血管生成的抑制作用及机制研究[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(5):596-598,602.
- [67] 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.
- [68] ZHANG S Y, LI X B, HOU S G, et al. Cedrol induces autophagy and apoptotic cell death in A549 non-small cell lung carcinoma cells through the PI3K/Akt signaling pathway, the loss of mitochondrial transmembrane potential and the generation of ROS [J]. Int J Mol Med, 2016,38(1):291-299.
- [69] ZHENG H, LIU J F. Studies on the relationship between PI3K/AKT signal pathway-mediated MMP-9 gene and lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017,21(4):753-759.
- [70] 舒红,张洪兰,徐灿,等. PTEN/PI3K/Akt在非小细胞肺癌中的表达及其临床病理意义[J]. 中国肺癌杂志,2009,12(8):889-892.
- [71] BELAIBA R S, BONELLO S, ZÄHRINGER C, et al. Hypoxia up-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha transcription by involving phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Mol Biol Cell, 2007,18(12):4691-4697.
- [72] 夏孟蛟. 风药调控PTEN-PI3K-AKT通路干预肺腺癌侵袭转移效应研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [73] LOESCH M, CHEN G. The p38 MAPK stress pathway as a tumor suppressor or more? [J]. Front Biosci, 2008,13(13):3581-3593.
- [74] MARTÍNEZ-LIMÓN A, JOAQUIN M, CABALLERO M, et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(6):1913.
- [75] 王子卿,李燕,王芬,等. 二陈汤加沙参、麦冬对Lewis肺癌小鼠免疫功能及肿瘤血管生成的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(8):40-45.
- [76] 容国义,王淑美. 基于JNK信号通路的蜂毒穴位注射抑制Lewis小鼠肺癌肿瘤血管生成[J]. 中药材, 2016,39(12):2850-2854.
- [77] CHEN Y, WU H, WANG X, et al. Huaier granule extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down-regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2018,101:311-321.
- [78] FAN J, XU G, CHANG Z, et al. miR-210 transferred by lung cancer cell-derived exosomes may act as proangiogenic factor in cancer-associated fibroblasts by modulating JAK2/STAT3 pathway [J]. Clin Sci (Lond), 2020,134(7):807-825.
- [79] SHI J, FENG J, XIE J, et al. Targeted blockade of TGF- β and IL-6/JAK2/STAT3 pathways inhibits lung cancer growth promoted by bone marrow-derived myofibroblasts[J]. Sci Rep, 2017,7(1):8660.
- [80] 伊庆强,赵美,王炯轶,等. 抑制JAK2/STAT3信号通路对肺癌细胞A549中HIF-1 α 、VEGF和miRNA-145表达的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版,2014,34(7):1011-1015,1021.
- [81] 吴吟秋,王载川,张晓春,等. 基于JAK2/STAT3/VEGF通路探讨周氏固金消瘤汤抗人肺腺癌A549细胞的机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021,37(1):67-71.

[责任编辑 王鑫]