

## 中药诱导肺癌细胞凋亡机制的研究进展

黄智超, 李国峰, 郎一帆, 安琼, 陈海芳\*, 张武岗\*  
(江西中医药大学, 南昌 330004)

**[摘要]** 肺癌是一种具有极高发病率和死亡率的恶性肿瘤,对人类的身体健康产生重大威胁。现阶段治疗肺癌的常用手段有手术切除、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等,但这些方法普遍存在毒副作用大,治疗费用高等问题。中药的使用在我国有2000多年的历史,在治疗肿瘤方面具有其独特的优势,现代药理实验发现中药可通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成和降低肿瘤细胞耐药性等多种途径抑制肿瘤生长,延长患者生存期,改善临床症状,提高患者生活质量。细胞凋亡是一种细胞自发性的程序性死亡的过程,与肿瘤的发生发展密切相关。研究表明多种中药可通过诱导细胞凋亡抑制肺癌发展,该文就中药通过诱导细胞凋亡治疗肺癌这一机制对国内外文献进行检索、分析、归纳与总结,发现中药诱导肺癌细胞凋亡主要是通过调控凋亡相关因子及凋亡相关信号通路实现的,包括凋亡抑制蛋白(IAPs),B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),p53蛋白,第二个线粒体源半胱天冬蛋白酶激活因子(Smac)/低等电点凋亡抑制直接结合蛋白(DIABLO),外源性死亡受体途径,内源性线粒体途径,非受体酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号传导与转录激活因子(STAT)信号通路,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路。此外,分泌型糖蛋白(Wnt)/ $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)/生存素(Survivin)信号通路和Notch信号通路对诱导细胞凋亡也起着重要作用。

**[关键词]** 肺癌; 中药; 细胞凋亡; 信号通路; 机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0226-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212326

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211018.0904.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-18 15:38

### Mechanism of Chinese Medicine in Induction of Apoptosis of Lung Cancer Cells: A Review

HUANG Zhi-chao, LI Guo-feng, LANG Yi-fan, AN Qiong, CHEN Hai-fang\*, ZHANG Wu-gang\*  
(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** Lung cancer, a malignancy with high incidence rate and mortality rate, is a major threat to human life and health. At present, the common methods for the treatment of lung cancer include surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, but these methods generally have the problems of severe toxic/side effect and high treatment cost. Traditional Chinese medicine(TCM) has a history of more than 2000 years of application in China and has its unique advantages in the treatment of tumors. Modern pharmacological experiments have found that TCM can inhibit tumor growth, prolong patients' survival, and improve clinical symptoms and patients' quality of life by inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor angiogenesis, and reducing tumor cell drug resistance. Apoptosis is a process of spontaneous programmed cell death, which is closely related to the occurrence and development of the tumor. Studies have shown that many

**[收稿日期]** 20210829(014)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81660670);江西省中医药管理局科技计划项目(2020Z004);江西省自然科学基金项目(20192BAB205109)

**[第一作者]** 黄智超,在读硕士,从事中药物质基础和作用机制研究,E-mail:bpladongli@outlook.com

**[通信作者]** \*陈海芳,博士,副教授,从事中药物质基础和作用机制研究,E-mail:chenhf88@126.com;

\*张武岗,博士,副教授,从事中药物质基础和作用机制研究,E-mail:zwgchf98@foxmail.com

Chinese medicines can inhibit the development of lung cancer by inducing apoptosis. This study searched, analyzed, and summarized the available papers on the mechanism of TCM in the treatment of lung cancer by inducing apoptosis. It is found that Chinese medicine induces lung cancer cell apoptosis mainly by regulating apoptosis-related factors and apoptosis-related signaling pathways [inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), B cell lymphoma-2 (Bcl-2), p53 protein, the second mitochondria-derived activator of caspase (SMAC)/direct IAP-binding protein with low isoelectric point (DIABLO), extrinsic apoptotic pathway, endogenous mitochondrial pathway, Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway. In addition, the Wnt/ $\beta$ -catenin/survivin signaling pathway and the Notch signaling pathway also play an important role in inducing apoptosis.

**[Keywords]** lung cancer; Chinese medicine; cell apoptosis; signaling pathway; mechanism

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,具有极高的发病率和死亡率。根据2020年的数据显示,在220万总癌症新发病例和180万例与癌症相关的死亡中,肺癌发病率为11.4%,死亡率高达18.0%<sup>[1]</sup>。现阶段,肺癌的主要治疗手段有手术切除、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等,但这些方法普遍存在毒副作用大,治疗费用高等问题<sup>[2]</sup>。因此,寻找安全有效的替代疗法(药物)并明晰其作用机制对治疗肺癌具有重大意义。

中药是以中医药理论为指导,并基于整体观用药,在临床上的使用已有2 000多年历史<sup>[3]</sup>,在治疗肿瘤方面中药具有其独特的优势。中药化学成分多样,作用复杂,可通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成和降低肿瘤细胞耐药性等多条途径抑制肿瘤生长,延长患者生存期,提高患者术后生活质量<sup>[4-7]</sup>。细胞凋亡是一种非炎症性的程序性死亡过程,对细胞凋亡产生抵抗是大多数癌症产生放射抗性和化学抗性的主要原因,因此对细胞凋亡信号通路的调节是改善癌症治疗的关键目标之一<sup>[8-9]</sup>。此外,国内外现有多篇文献报道中药及其单体可通过诱导肺癌细胞凋亡抑制肿瘤生长<sup>[10-11]</sup>。但现阶段,极少有文献对中药诱导肺癌细胞凋亡的作用机制进行详细阐述和总结。本文通过对国内外近五年相关文献进行检索、分析和归纳,从促肺癌细胞凋亡方面对中药干预肺癌的作用机制进行总结,拟为其在临床上的应用提供一定的参考依据。

## 1 细胞凋亡

近年的研究显示多种药物(顺铂类、紫杉醇等)可通过促使肺癌细胞凋亡抑制肺癌的发展<sup>[12-15]</sup>。因此,研究诱导肺癌细胞凋亡对治疗肺癌具有重要意义。

**1.1 细胞凋亡** 细胞凋亡概念于20世纪70年代首

次提出<sup>[16]</sup>。细胞凋亡是多细胞生物为维持体内稳态而形成的一种非炎症性的、主动死亡的过程,它涉及多个基因的表达和调控<sup>[17-19]</sup>。在细胞凋亡过程中,细胞形态学发生明显变化<sup>[20-21]</sup>。其中,细胞出泡形成的凋亡小体被其他细胞吞噬,标志细胞凋亡结束<sup>[22]</sup>。

细胞凋亡存在两条核心的信号通路:一条是外源性死亡受体信号途径,由细胞外死亡信号激活;另一条是内源性线粒体信号途径,由细胞内应激激活<sup>[23]</sup>。死亡信号通过配体和相应受体结合进入细胞,如凋亡因子(Fas)和凋亡因子受体(FasL)结合;肿瘤坏死因子(TNF)与TNF受体1(TNF1)和TNF受体2结合;TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL)与凋亡相关的死亡受体4/5(DR4/5)结合。内源性线粒体信号途径的激活,引起线粒体外膜透化(MOMP),随后线粒体中细胞色素C(cyt-C)进入到细胞质,启动天冬氨酸半胱氨酸蛋白水解酶(Caspase)级联反应,使细胞凋亡<sup>[24-25]</sup>。

**1.2 细胞凋亡的启动者和执行者 Caspase** Caspase是引起细胞凋亡的关键酶,在细胞凋亡的过程中起着重要作用<sup>[26]</sup>。Caspase一旦被激活,能将细胞内蛋白质降解,使细胞不可逆地走向死亡。

凋亡相关的Caspase可分为两类:一类是启动型(如Caspase-8, Caspase-9, Caspase-10)接受死亡信号,能通过自剪切的方式激活,然后启动凋亡或激活下游分子;另一类是执行型(如Caspase-3, Caspase-6, Caspase-7)能直接降解胞内蛋白,引起细胞凋亡,一旦启动细胞凋亡,即不可逆,并且执行型Caspase不能通过自剪切的方式激活,只能依赖启动型Caspase活化<sup>[20,27-28]</sup>。

## 2 细胞凋亡的调控基因

细胞凋亡是个复杂的过程,受多种因子调节。

凋亡抑制蛋白(IAP)家族对细胞凋亡起抑制作用; p53蛋白和第二个线粒体源半胱天冬蛋白酶激活因子(Smac)蛋白具有促凋亡作用;而在B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族中既有抑制凋亡作用的成员(如Bcl-2),又存在促进凋亡作用的成员,如Bcl-2相关X蛋白(Bax)。此外,还存在具有致癌作用的c-核蛋白类基因(C-myc)基因,多种因子互相作用共同调节细胞凋亡。

**2.1 IAP家族** IAP蛋白家族具有抗凋亡活性。现已发现哺乳动物IAP家族的8个成员:X-连锁凋亡抑制蛋白(XIAP),生存素(Survivin)和Livin等,这些蛋白在癌细胞中大多过度表达,并与不良预后相关<sup>[29-30]</sup>。IAP蛋白家族可通过抑制Caspase家族成员(Caspase-3, Caspase-6, Caspase-7)的活性而发挥抗凋亡作用,并改变细胞周期进程,激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,阻断细胞凋亡<sup>[31-32]</sup>。

**2.1.1 XIAP** XIAP是唯一直接通过物理结合抑制Caspase的IAP家族成员,可以直接调控Caspase-3, Caspase-7, Caspase-9的活性,从而调控外源性和内源性凋亡途径。在线粒体外,XIAP可影响Bcl-2/Bax和B细胞淋巴瘤/白血病-xL(Bcl-xL)/Bax的特定比例,通过Bcl-2家族蛋白的参与来限制其抑制剂Smac的释放;XIAP进入线粒体后,可延迟cyt-C和凋亡蛋白酶活化因子(Apaf-1)的释放;XIAP通过溶酶体和蛋白酶体作用导致Smac降解。总之,XIAP的存在可以延长并限制细胞凋亡期间线粒体中cyt-C, Smac和Apaf-1的释放并通过直接作用于Caspase-3, Caspase-7, Caspase-9促进细胞凋亡<sup>[33-36]</sup>。

**2.1.2 Survivin** Survivin是IAP家族中最小的成员,是五大肿瘤标志物之一,在大多数癌症中过表达<sup>[37-38]</sup>。Survivin存在于不同的亚细胞结构:核Survivin调控细胞分裂;胞质Survivin表达与肿瘤的细胞保护有关;线粒体Survivin与肿瘤生长和凋亡抵抗有关;细胞外Survivin可重新进入肿瘤细胞,抑制凋亡<sup>[39-40]</sup>。

Survivin是一种多功能蛋白,在抑制细胞凋亡方面,Survivin不能直接作用于Caspase抑制凋亡,但具有保护XIAP的作用,间接抑制cyt-C, Caspase-3, Caspase-7, Caspase-9诱导的凋亡信号通路。Survivin与XIAP结合,能防止XIAP泛素化和蛋白酶体破坏;Survivin与XIAP形成的Survivin/XIAP复合物能避免Caspase-9的切割和激活;XIAP可被具有促凋亡作用的第二个线粒体源半胱天冬蛋白酶激活因子(Smac)/低等电点凋亡抑制直接结

合蛋白(DIABLO)复合体拮抗, Survivin通过与Smac/DIABLO结合从而降低对XIAP的拮抗作用。此外, Survivin还可以通过干扰线粒体凋亡诱导因子(AIF)抑制细胞凋亡。同时也存在多个信号通路参与Survivin的调控,如磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和信号传导与转录激活因子(STAT)信号通路<sup>[35,41-43]</sup>。

**2.1.3 Livin** Livin是BIRC7基因编码的凋亡蛋白(IAP)抑制剂家族的成员,在成人正常组织中很少被检测到,但在癌组织中高度表达<sup>[44]</sup>。该蛋白通过抑制Caspase(Caspase-3, Caspase-7, Caspase-9)的激活来抑制细胞凋亡,并且在肿瘤发生和化学耐药中起重要作用<sup>[45-46]</sup>。

**2.2 Smac/DIABLO** 在哺乳动物中, Smac/DIABLO被认为是IAP的内源性抑制剂,具有促凋亡作用。Smac/DIABLO可以抑制cIAP1/2,并通过泛素化导致其降解。当细胞受到凋亡刺激后,线粒体释放Smac/DIABLO蛋白到细胞质中,然后与XIAP结合,削弱了XIAP结合和抑制半胱天冬蛋白酶的能力,但Smac/DIABLO不能诱导XIAP降解<sup>[34-36,47]</sup>。

**2.3 p53** p53是一种多功能蛋白,在DNA损伤反应(DDR)中起着核心作用,通常被称为“基因组的守护者”<sup>[48-49]</sup>。

正常细胞中的p53蛋白含量很低<sup>[50]</sup>。正常细胞中积累的p53蛋白激活下游双微体2(MDM2)蛋白的表达,MDM2蛋白可以介导p53泛素化和降解,降低p53蛋白水平,整个过程形成负反馈调节通路,从而实现细胞内p53水平的平衡稳定<sup>[51-52]</sup>。在DNA损伤,缺氧,营养耗竭和癌基因激活等细胞内外多种因素的刺激下,p53蛋白被磷酸化,磷酸化的p53蛋白对MDM2不敏感,导致p53蛋白在细胞中积累<sup>[53-55]</sup>。

当损害无法修复时,p53通过诱导蛋白(如Bax和Fas)的转录而参与内源性线粒体途径和外源性死亡受体途径,即p53的转录依赖性凋亡途径。p53通过结合PUMA启动子中的两个p53响应元件,诱导PUMA mRNA表达从而激活内源性细胞凋亡途径。同样,p53与TRAIL-R2启动子中的p53反应元件结合,诱导TRAIL-R2的表达,从而诱导外源性细胞凋亡途径。此外,p53对某些抗凋亡基因(如survivin)具有转录阻遏物的功能,并且通过激活Apaf-1基因而直接参与凋亡小体的形成。除了调

节凋亡相关基因转录的功能外, p53 还通过直接作用于线粒体来诱导凋亡。p53 在线粒体中能与 Bcl-xL 和 Bcl-2 形成复合物, 并可以直接激活 Bax 和 Bcl-2 相关 k 蛋白 (Bak) 导致线粒体膜通透化和 cyt-C 释放<sup>[51, 56-58]</sup>。

**2.4 Bcl-2 家族** Bcl-2 家族蛋白可调控内源性线粒体凋亡信号途径。Bcl-2 蛋白家族具有十多个成员, 通常分为三类: 具有抗凋亡作用的 Bcl-2 亚族, 包括髓样细胞白血病-1 (MCL-1), Bcl-2, Bcl-xL 和 B 细胞淋巴瘤-w (Bcl-w), 其中 Bcl-2 和 Bcl-xL 通过维持线粒体膜的完整性起抗凋亡作用; 具有促凋亡作用的 Bax 亚族, 包括 Bax 和 Bak 通过破坏线粒体膜促进细胞凋亡; 还有具有敏化作用的 BH3 亚族, 包括 Bcl-2 细胞死亡调节子抗体 (Bim), Bid, Bcl-2 关联死亡启动子重组蛋白 (Bad), Puma, 未折叠蛋白 (Noxa) 等<sup>[16, 33, 41, 59]</sup>。凋亡激活因子 (Bim, Bid) 响应死亡信号, 导致 Bax/Bak 的激活和齐聚, 线粒体外膜通透化 (MOMP), cyt-C 和 Smac 从线粒体释放到细胞质中, 最后激活半胱天冬蛋白酶导致细胞死亡<sup>[16, 59-60]</sup>。

**2.5 C-myc** C-myc 作为转录因子参与细胞生长、分裂、分化、基因组稳定性、细胞存活和死亡以及血管生成。C-myc 也可作为多种生长受体的下游信号, 如表皮生长因子受体 (EGFR), 转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), 转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 受体, 白细胞介素-6 (IL-6) 受体, Notch 受体和卷曲蛋白受体, 表现出许多重要的信号传导调节功能<sup>[61-62]</sup>。异常表达的 C-myc 通过加速细胞周期进程和抑制细胞凋亡来促进肿瘤发生<sup>[63]</sup>。

### 3 中药干预相关信号通路诱导肺癌细胞凋亡

凋亡相关蛋白在细胞凋亡过程中起着重要作用。中药通过激活 (或抑制) 一条或多条信号通路从而调节促凋亡蛋白和凋亡抑制蛋白的表达, 继而影响细胞凋亡的过程。下文总结了近年来中药诱导肺癌细胞凋亡的几条主要信号通路。

**3.1 外源性死亡受体途径** 外源性凋亡途径的启动与死亡配体和相应受体结合有关<sup>[24]</sup>。如 FasL 与 Fas 结合可导致细胞凋亡<sup>[64]</sup>。在包括肺癌在内的多种类型的人类癌症中检测到 Fas 表达的降低和 FasL 表达的增加, 这提示 Fas/FasL 系统可能在癌症形成中发挥重要作用<sup>[65]</sup>。

ANGUIANO-SEVILLA 等<sup>[66]</sup>发现龙舌兰提取物可通过死亡受体 (如 FasCD95, TNF-R1), EGFR 和 MAPK /细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 途径的信号

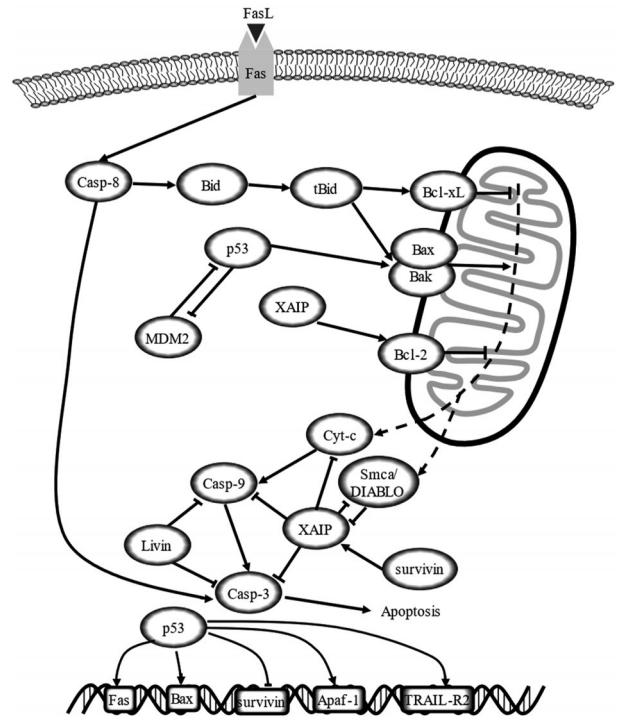


图1 凋亡相关因子关系

Fig. 1 Relationship about apoptosis related factors pathways

传导诱导 SK-LU-1 等 6 种肺癌细胞凋亡。此外, 龙舌兰提取物通过内源性途径激活截短型 Bid (tBid), 活化 Caspase-3 以及 Caspase-7 放大凋亡信号从而促进细胞凋亡。王玲等<sup>[67]</sup>通过体内实验发现石蒜碱通过上调促凋亡蛋白 (如 FasL, Caspase-9 和 Bax) 和下调抑凋亡蛋白 (如 Bcl-2) 促进 Lewis 肺癌细胞凋亡, 并呈剂量依赖关系。

**3.2 内源性线粒体途径** 对于外源性死亡信号受体信号途径来说, 死亡诱导信号复合体 (DISC) 的形成是外部死亡受体信号传导的关键步骤, 而对于内源性线粒体途径, 线粒体外膜通透性的改变是线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡的关键步骤<sup>[68]</sup>。病毒感染和自由基等因素刺激可导致线粒体膜通透性增大和跨膜电位的耗散, 引起线粒体内的 cyt-C 和 Smac/DIABLO 的释放, 释放的 cyt-C 在细胞质中结合 Apaf-1 和 pro-Caspase-9 使 pro-Caspase-9 自活化, 活化的 Caspase-9 进一步激活 Caspase-3 使细胞凋亡<sup>[38, 69-70]</sup>。

MADI 等<sup>[71]</sup>研究发现辣木提取物通过影响线粒体活力诱导 A549 细胞凋亡。LI 等<sup>[72]</sup>研究发现石榴叶提取物可降低活性氧 (ROS) 和线粒体膜电位, 其可能通过线粒体介导的凋亡途径诱导肺癌细胞凋亡。TRIPATHI 等<sup>[73]</sup>发现白花丹醌诱导线粒体膜电位的降低并影响线粒体凋亡途径蛋白 (上调 Bax 下

调 Bcl-2)。此外,白花丹醌激活 Caspase-9 和 Caspase-3,导致 A549 细胞凋亡。PANDA 等<sup>[74]</sup>发现白花丹醌可以使细胞停滞在 S-G<sub>2</sub>/M 期并产生的过量 ROS 破坏线粒体膜,从而降低肺癌细胞活力。谷仕艳等<sup>[75]</sup>发现白藜芦醇可以显著增强 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对癌细胞抑制增殖作用,通过激活线粒体依赖性途径导致细胞凋亡。ZHU 等<sup>[76]</sup>发现藤黄酸通过激活内质网(ER)应激诱导 NSCLC 细胞凋亡。

**3.3 JAK/STAT** 非受体酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号传导与转录激活因子(STAT)信号通路具有调节细胞增殖、凋亡等功能<sup>[77]</sup>。包括肺癌在内的几种类型的癌症中均观察到 JAK/STAT 信号通路的持续激活<sup>[78]</sup>。

吴春涛等<sup>[79]</sup>用蛋白质免疫印迹法发现虾青素可作用于 JAK1/STAT3 信号通路,抑制 A549 细胞的生长。CHEN 等<sup>[80]</sup>发现苦参碱可通过 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路并降低 Bcl-2 的表达抑制 H1975 细胞的生长。ZHU 等<sup>[81]</sup>发现酸浆苦素 A 通过调节 JAK2 和 JAK3 的磷酸化而抑制 STAT3 的活性,此外,酸浆苦素 A 对 STAT3 的核易位和转录活性有抑制作用,并通过小干扰 RNA(siRNA)抑制 STAT3 表达,从而降低了 STAT3 靶基因(Bcl-2 和 XIAP)的表达水平。

**3.4 MAPK** MAPK 家族由一系列丝氨酸/苏氨酸激酶组成,在控制生长和分化以及凋亡信号传导中起关键作用。MAPK 家族主要包括 ERK 1/2, p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等成员<sup>[82]</sup>。p38 信号通路通常与应激、凋亡和生长停滞有关<sup>[83]</sup>。ERK1/2 激酶在细胞生存和生长过程中起重要作用,Bcl-2 家族成员 Bim,为 ERK 的主要下游效应因子之一,是控制细胞凋亡的关键效应因子<sup>[84]</sup>。JNK 通过特定转录因子激活蛋白-1(AP-1),p53 和 p73 的反式激活或直接调节线粒体蛋白(Bcl-2, Bim, Bad 和 Bid)的活性来激活凋亡基因,诱导细胞凋亡<sup>[85]</sup>。

WANG 等<sup>[86]</sup>通过体外实验发现消癌解毒方可抑制 p-p38, p-ERK 和 p-JNK 的表达,进而抑制 A549 细胞的增殖。YANG 等<sup>[87]</sup>研究表明金丝桃苷可提高 p38 MAPK 和 JNK 的蛋白磷酸化水平,破坏 MMP,促进 cyt-C 和 AIF 释放到细胞质中,激活 Caspase-9 和 Caspase-3,从而导致 A549 细胞凋亡。TAN 等<sup>[88]</sup>在研究中发现苦参碱可刺激 NSCLC 细胞产生 ROS,进而激活 p38,通过抑制 Bcl-2,激活 Caspase-3 和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1(PARP-1),导致 Caspase 依赖性细胞凋亡。此外,有

研究报道黄芪素、根皮素、虾青素、鸡胆子素、灯盏花素和木犀草素诱导肺癌细胞凋亡机制与调控 MAPK 途径相关<sup>[82,89-93]</sup>。

**3.5 PI3K/Akt** PI3K/Akt 通路与细胞增殖、侵袭和迁移相关<sup>[94]</sup>。PI3K 的激活可以通过多种配体与受体酪氨酸激酶的结合而发生,这些配体包括血小板衍生的生长因子(PDGF),表皮生长因子(EGF)等其他生长因子<sup>[95-96]</sup>。磷酸化的 Akt 通过磷酸化下游的 mTOR 等靶蛋白抑制细胞凋亡,也可抑制 Caspase-9 活性来阻断凋亡级联反应的激活<sup>[97]</sup>。

YE 等<sup>[98]</sup>发现丹参甲醇提取物通过抑制第 10 号染色体丢失的磷酸酶基因(PTEN)介导的 PI3K/Akt 通路诱导人肺癌细胞 GLC-82 凋亡。郝艳梅等<sup>[99]</sup>实验表明苦参碱是通过抑制 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的活性,从而抑制 A549 细胞增殖。WU 等<sup>[100]</sup>通过实验证明,淫羊藿苷具有抗肺癌作用,其机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号传导途径,激活线粒体凋亡途径,从而诱导细胞凋亡。XIE 等<sup>[101]</sup>发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导 A549 和 H23 细胞凋亡。此外,有研究报道山柰酚,苦参碱,月见草素 B,重楼皂苷 II,桔梗皂苷 D 和白藜芦醇也可通过作用于 PI3K/Akt 途径诱导肺癌细胞凋亡<sup>[102-108]</sup>。但 WANG 等<sup>[109]</sup>研究发现白藜芦醇还可作为凋亡相关蛋白沉默信息调节子 1(SIRT1)的激活剂,通过抑制 Akt/mTOR 和激活 p38 MAPK 诱导非小细胞肺癌的保护性自噬。因此,抑制保护性自噬可能增强白藜芦醇在非小细胞肺癌中的抗肿瘤活性。

**3.6 其他** 中药诱导肺癌细胞凋亡的机制除了以上涉及的几个信号通路以外,还通过调控分泌型糖蛋白(Wnt)/β-链蛋白(β-catenin)/生存素(Survivin)信号通路和 Notch 信号传导促进肺癌凋亡。芪玉三龙汤通过影响 Wnt/β-catenin 途径抑制小鼠肺癌<sup>[110]</sup>,苦参碱通过引起 β-catenin/survivin 信号的失活来介导线粒体凋亡<sup>[111]</sup>,藤黄酸通过抑制 Notch 信号传导诱导非小细胞肺癌细胞凋亡<sup>[112]</sup>。

中药诱导肺癌凋亡机制见表 1。

#### 4 小结和展望

肺癌是常见的恶性肿瘤,具有极高的发病率和死亡率。中药可以提高肺癌患者的机体免疫功能改善患者生存质量。

本文总结了近年来发表的中药诱导肺癌细胞凋亡的主要机制,主要包括调控外源性死亡受体途径、内源性线粒体途径, JAK/STAT 信号通路, MAPK

表 1 中药诱导肺癌凋亡机制

Table 1 Mechanism of apoptosis induced by traditional Chinese medicine in lung cancer

| 中药及单体                | 细胞系  | 机制   | 文献    |
|----------------------|--|--|-------|
| 白花丹醌                 | A549                                       | 通过线粒体途径,上调 Bax 下调 Bcl-2  | [73]  |
|                      | A549                                       | 停滞细胞周期,产生过量 ROS  | [74]  |
| 白藜芦醇                 | A549                                       | 减少 GSH,增加 ROS,激活线粒体途径  | [75]  |
|                      | H446                                       | 通过 PI3K/Akt/c-Myc 途径促进细胞凋亡   | [108] |
|                      | A549, H1299                                | 抑制 Akt/mTOR 和激活 p38 MAPK 途径  | [109] |
| 丹参提取物                | GLC-82                                     | 通过 PI3K/Akt 诱导肺癌细胞凋亡   | [98]  |
| 灯盏花素                 | NSCLC                                      | 调控 ERK/p53 和 (c-Met)/Akt 信号通路,激活 ERK1/2,抑制 Akt                         | [92]  |
| 根皮素                  | NSCLC, A549                                | 激活 JNK1/2 和 p38 MAPK 信号通路  | [89]  |
| 黄芪素                  | A549                                       | 激活 Caspase, 上调 Bax/Bcl-2,减少 NF- $\kappa$ B 核转位,抑制 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路 | [82]  |
| 金丝桃苷                 | A549                                       | 提高 p38 MAPK 和 JNK 的蛋白磷酸化水平,破坏 MMP,促进 cyt-C 和 AIF 释放到细胞质中               | [87]  |
| 桔梗皂苷 D               | NSCLC                                      | 调节 PI3K/Akt 途径   | [107] |
| 苦参碱                  | H1975                                      | 通过 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路并降低 Bcl-2 的表达                                   | [80]  |
|                      | NSCLC                                      | 生成 ROS,激活 p38,抑制 Bcl-2,激活 Caspase-3 和 PARP-1                           | [88]  |
|                      | A549                                       | 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路  | [99]  |
|                      | A549                                       | 抑制 PI3K 和 Akt 的磷酸化   | [103] |
|                      | A549, 95D                                  | 抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径并通过下调 cIAPs   | [104] |
|                      | A549, H460                                 | 引起 $\beta$ -catenin/survivin 信号的失活                                     | [111] |
| 辣木提取物                | A549                                       | 影响线粒体活力  | [71]  |
| 龙舌兰提取物               | HCT-15, MCF-7, PC-3, U-251, SK-LU-1, K-562 | 通过外源性,内源性,EGFR 和 MAPK 途径   | [66]  |
| 木犀草素                 | A549                                       | 激活 (MEK1)/ERK  | [93]  |
| 芪玉三龙汤                | Lewis                                      | 影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径  | [110] |
| 人参皂苷 Rg <sub>3</sub> | A549, H23                                  | 抑制 PI3K/Akt  | [101] |
| 山柰酚                  | A549                                       | 通过上调 miRNA-340 和 PTEN,使 PI3K/Akt 通路失活                                  | [102] |
| 石榴提取物                | A549, H1299, Lewis                         | 通过内源性线粒体途径   | [72]  |
| 石蒜碱                  | Lewis                                      | 上调 FasL, Caspase-9 和 Bax, 下调 Bcl-2                                     | [67]  |
| 酸浆苦素 A               | NSCLC                                      | 调节 JAK2 和 JAK3 的磷酸化而抑制 STAT3 的活性,降低 STAT3, Bcl-2 和 XIAP 表达水平           | [81]  |
| 藤黄酸                  | NSCLC                                      | 激活内质网应激  | [76]  |
|                      | A549, SPC-A1                               | 抑制 Notch 信号  | [112] |
| 虾青素                  | A549                                       | 上调 Bax, 下调 Bcl-2, STAT3 和 JAK1 的表达                                     | [79]  |
|                      | A549, H1975                                | 下调 p38 MAPK  | [90]  |
| 消癌解毒方                | A549                                       | 抑制 p-p38, p-ERK 和 p-JNK 的表达  | [86]  |
| 鸦胆子                  | H460, A549                                 | 通过 JNK 途径  | [91]  |
| 淫羊藿苷                 | A549, H1975                                | 抑制 PI3K/Akt 信号通路,激活线粒体途径   | [100] |
| 月见草素 B               | A549                                       | 可调节 ROS/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路                                   | [105] |
| 重楼皂苷 II              | NCI-H460                                   | 激活 JNK 活性,抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路  | [106] |

信号通路和 PI3K/Akt 信号通路。研究也表明,这些信号通路并不是独立的,而是多条信号通路互相联络,共同作用,最终激活 Caspase,启动并执行凋亡过

程。因此,中药诱导肺癌凋亡的作用机制进一步证实了中药的多靶点多途径作用特点,而这一特点正是中药区别于单一靶点导致耐药和不良反应的西

药化疗药并更具优势的主要原因。上述中药的作用特点也提示我们在研究中药抗癌作用机制研究时,应该是基于中医药整体观念,整合网络药理和代谢网络,更深层次揭示中药的抗肺癌机制作用,为中药治疗肺癌提供更科学、客观的手段和方法。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 程伟, 陈新梅. 中药抗非小细胞肺癌作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 227-234.
- [3] 王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5053-5064.
- [4] ZHAO L N, YANG Y Q, WANG W W, et al. The effects of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy on immune function and quality of life in patients with non-small cell lung cancer: a protocol for systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(45): 22859-22864.
- [5] TANG Y C, ZHANG Y, ZHOU J, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 127-138.
- [6] WANG S, MENG Q, XIE Q, et al. Effect and mechanism of resveratrol on drug resistance in human bladder cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1179-1187.
- [7] FERREIRA J M P, SANTOS C, FERNANDES E. Therapeutic potential of hesperidin and its aglycone hesperetin: cell cycle regulation and apoptosis induction in cancer models [J]. *Phytomedicine*, 2020, doi:10.1016/j.phymed.2019.152887.
- [8] CAO K, TAIT S W G. Apoptosis and cancer: force awakens, phantom menace, or both? [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.12.003
- [9] MORTEZAEI K, SALEHI E, MIRTAVOOS-MAHYARI H, et al. Rosengren, amirhossein sahebkar. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: implications for cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 28122-28136.
- [10] KIM S H, LIU C Y, FAN P W, et al. The aqueous extract of *Brucea javanica* suppresses cell growth and alleviates tumorigenesis of human lung cancer cells by targeting mutated epidermal growth factor receptor [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, doi: 10.2147/dddt.s117443.
- [11] 李佳萍, 余功, 谢斌. 清燥救肺汤对肺癌 JAK2/STAT3 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4): 48-53.
- [12] OUYANG X, SHI M, JIE F, et al. Phase III study of dulanermin (recombinant human tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand) combined with vinorelbine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2): 315-322.
- [13] MAO J T, SMOAKE J, PARK H K, et al. Grape seed procyanidin extract mediates antineoplastic effects against lung cancer via modulations of prostacyclin and 15-HETE eicosanoid pathways [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(12): 925-932.
- [14] BAI Y, SHEN W, ZHANG L, et al. Oestrogen receptor beta5 and epidermal growth factor receptor synergistically promote lung cancer progression [J]. *Autoimmunity*, 2018, 51(4): 157-165.
- [15] ZHU L, CHEN L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24(1): 40-51.
- [16] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective Bcl-2 family inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4): 273-284.
- [17] NAGATA S, TANAKA M. Programmed cell death and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 333-340.
- [18] SAULER M, BAZAN I S, LEE P J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81(1): 375-402.
- [19] ZAMARAEV A V, KOPEINA G S, PROKHOROVA E A, et al. Post-translational modification of Caspases: the other side of apoptosis regulation [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(5): 322-339.
- [20] NAGATA S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36(1): 489-517.
- [21] JORGENSEN I, RAYAMAJHI M, MIAO E A. Programmed cell death as a defence against infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151-164.
- [22] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): 1-17
- [23] LIU G, PEI F, YANG F, et al. Role of autophagy

- and apoptosis in non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 367-391.
- [24] ORZALLI M H, KAGAN J C. Apoptosis and necroptosis as host defense strategies to prevent viral infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 27(11): 800-809.
- [25] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [26] AN W, LAI H, ZHANG Y, et al. Apoptotic pathway as the therapeutic target for anticancer traditional Chinese medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00758.
- [27] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [28] TSAPRAS P, NEZIS I P. Caspase involvement in autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1369-1379.
- [29] CONG H, XU L, WU Y, et al. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) antagonists in anticancer agent discovery: current status and perspectives [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(12): 5750-5772.
- [30] ZHOU J, LI J, GULERIA I, et al. Immunity to X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) in malignant melanoma and check-point blockade [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(8): 1331-1340.
- [31] ZHU H, LI Y, LIU Y, et al. Bivalent SMAC mimetics for treating cancer by antagonizing inhibitor of apoptosis proteins [J]. *Chem Med Chem*, 2019, 14(23): 1951-1962.
- [32] LALAOUI N, VAUX D L. Recent advances in understanding inhibitor of apoptosis proteins [J]. *F1000Res*, 2018, doi: 10.12688/f1000research.16439.1.
- [33] CHEN C, LIU T S, ZHAO S C, et al. XIAP impairs mitochondrial function during apoptosis by regulating the Bcl-2 family in renal cell carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4587-4593.
- [34] KUMAR S, FAIRMICHAEL C, LONGLEY D B, et al. The multiple roles of the IAP Super-family in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107610.
- [35] MOHAMED M S, BISHR M K, ALMUTAIRI F M, et al. Inhibitors of apoptosis: clinical implications in cancer [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(12): 1487-1509.
- [36] ABBAS R, LARISCH S. Targeting XIAP for promoting cancer cell death-the story of ARTS and SMAC [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 663-678.
- [37] LYU H, HUANG J, HE Z, et al. Epigenetic mechanism of survivin dysregulation in human cancer [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2018, 61(7): 808-814.
- [38] KHAN Z, KHAN A A, YADAV H, et al. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22(1): 8-40.
- [39] WARRIER N M, AGARWAL P, KUMAR P. Emerging importance of survivin in stem cells and cancer: the development of new cancer therapeutics [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5): 828-852.
- [40] GARG H, SURI P, GUPTA J C, et al. Survivin: a unique target for tumor therapy [J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16(1): 49-63.
- [41] FRASSANITO M A, SALTARELLA I, VINELLA A, et al. Survivin overexpression in head and neck squamous cell carcinomas as a new therapeutic target (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 2615-2624.
- [42] BRANY D, DVORSKA D, SLAVIK P, et al. Survivin and gynaecological tumours [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(4): 295-300.
- [43] CHEUNG C H A, CHANG Y C, LIN T Y, et al. Anti-apoptotic proteins in the autophagic world: an update on functions of XIAP, Survivin, and BRUCE [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 31-41.
- [44] BADR E A, TANTAWY S I, ASSAR M F, et al. A pilot study of Livin gene and Yes-associated protein 1 expression in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Heliyon*, 2019, 5(11): 2798-2806.
- [45] GAO J, HAN W, HE Y, et al. Livin promotes tumor progression through YAP activation in ovarian cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3179-3193.
- [46] DU M, WANG Y, ZHAO W, et al. Study on the relationship between livin expression and osteosarcoma [J]. *J Bone Oncol*, 2018, doi: 10.1016/j.jbo.2018.03.002.
- [47] VASILIKOS L, SPILGIES L M, KNOP J, et al. Regulating the balance between necroptosis, apoptosis and inflammation by inhibitors of apoptosis proteins [J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(2): 160-165.
- [48] HAFNER A, BULYK M L, JAMBHEKAR A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 199-210.
- [49] MELLO S S, ATTARDI L D. Deciphering p53 signaling in tumor suppression [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, doi: 10.1016/j.ceb.2017.11.005.

- [50] KAMADA R, TOGUCHI Y, NOMURA T, et al. Tetramer formation of tumor suppressor protein p53: structure, function, and applications [J]. *Biopolymers*, 2016, 106(4): 598-612.
- [51] BOUTELLE A M, ATTARDI L D. p53 and tumor suppression: it takes a network [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(4): 298-310.
- [52] SIMABUCO F M, MORALE M G, PAVAN I C B, et al. p53 and metabolism: from mechanism to therapeutics [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(34): 23780-23823.
- [53] KHAN H, REALE M, ULLAH H, et al. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: updates and future directions [J]. *Biotechnology Adv*, 2020, doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.04.007.
- [54] BYKOV V J N, ERIKSSON S E, BIANCHI J, et al. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 89-102.
- [55] LIU Y, WANG X, WANG G, et al. The past, present and future of potential small-molecule drugs targeting p53-MDM2/MDMX for cancer therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.05.018.
- [56] KIRAZ Y, ADAN A, KARTAL Y M, et al. Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8471-8486.
- [57] AUBREY B J, KELLY G L, JANIC A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 104-113.
- [58] KANAPATHIPILLAI M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer [J]. *Cancers : Basel*, 2018, 10(6): 154-161
- [59] DAVIDS M S. Targeting Bcl-2 in B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2017, 130(9): 1081-1088.
- [60] TOUZEAU C, MACIAG P, AMIOT M, et al. Targeting Bcl-2 for the treatment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(9): 1899-1907.
- [61] HUA Q, JIN M, MI B, et al. LINC01123, a c-Myc-activated long non-coding RNA, promotes proliferation and aerobic glycolysis of non-small cell lung cancer through miR-199a-5p/c-Myc axis [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 91-109.
- [62] CHANVORACHOTE P, SRIRATANASAK N, NONPANYA N. C-myc contributes to malignancy of lung cancer: a potential anticancer drug target [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 609-618.
- [63] FU Y, SU L, CAI M, et al. Downregulation of CPA4 inhibits non small-cell lung cancer growth by suppressing the AKT/c-MYC pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(11): 2026-2039.
- [64] CAO C, SU Y, HAN D, et al. Ginkgo biloba extract induces apoptosis in Lewis lung cancer cells involving MAPK signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2017.01.009.
- [65] WAN MOHD TAJUDDIN W N B, LAJIS N H, ABAS F, et al. Mechanistic understanding of curcumin's therapeutic effects in lung cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2989-3017.
- [66] ANGUIANO-SEVILLA L A, LUGO-CERVANTES E, ORDAZ-PICHARDO C, et al. Apoptosis induction of agave lechuguilla torrey extract on human lung adenocarcinoma cells (SK-LU-1) [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3765-3789.
- [67] 王玲, 李居伟, 杨扬. 石蒜碱对Lewis肺癌小鼠的抑瘤作用及机制 [J]. *武汉大学学报:理学版*, 2019, 65(4): 363-368.
- [68] PAUL I, JONES J M. Apoptosis block as a barrier to effective therapy in non small cell lung cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(4): 588-594.
- [69] SHAKERI R, KHEIROLLAHI A, DAVOODI J. Apaf-1: Regulation and function in cell death [J]. *Biochimie*, 2017, doi: 10.1016/j.biochi.2017.02.001.
- [70] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [71] MADI N, DANY M, ABDOUN S, et al. Moringa oleifera's nutritious aqueous leaf extract has anticancerous effects by compromising mitochondrial viability in an ROS-dependent manner [J]. *J Am Coll Nutr*, 2016, 35(7): 604-613.
- [72] LI Y, YANG F, ZHENG W, et al. Punica granatum (pomegranate) leaves extract induces apoptosis through mitochondrial intrinsic pathway and inhibits migration and invasion in non-small cell lung cancer *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, doi: 10.1016/j.biopha.2016.03.023.
- [73] TRIPATHI S K, RENGASAMY K R R, BISWAL B K. Plumbagin engenders apoptosis in lung cancer cells via Caspase-9 activation and targeting mitochondrial-mediated ROS induction [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(2): 242-256.
- [74] PANDA M, TRIPATHI S K, BISWAL B K. Plumbagin promotes mitochondrial mediated apoptosis

- in gefitinib sensitive and resistant A549 lung cancer cell line through enhancing reactive oxygen species generation [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4155-4168.
- [75] 谷仕艳, 陈承志, 蒋学君, 等. 白藜芦醇与三氧化二砷联合处理诱导肺腺癌细胞凋亡及其机制探讨 [J]. *卫生研究*, 2016, 45(1): 87-92.
- [76] ZHU M, JIANG Y, WU H, et al. Gambogic acid shows anti-proliferative effects on non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by activating reactive oxygen species (ROS)-induced endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated apoptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, doi: 10.12659/MSM.916835.
- [77] 杨昕, 唐哲, 张鹏, 等. JAK/STAT 信号通路在肺癌中的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(1): 45-51.
- [78] ZHANG T, MA L, WU P, et al. Gallic acid has anticancer activity and enhances the anticancer effects of cisplatin in nonsmall cell lung cancer A549 cells via the JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1779-1788.
- [79] 吴春涛, 张晋冀, 刘铁楠, 等. 虾青素通过阻断 JAK1/STAT3 通路抑制肺癌 A549 细胞增殖并促进其凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(6): 784-788.
- [80] CHEN S F, ZHANG Z Y, ZHANG J L. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells via the IL6/JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2733-2739.
- [81] ZHU F, DAI C, FU Y, et al. Physalin A exerts anti-tumor activity in non-small cell lung cancer cell lines by suppressing JAK/STAT3 signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9462-9476.
- [82] CHEN M, CAI F, ZHA D, et al. Astragaloside-induced cell death is Caspase-dependent and enhances the susceptibility of lung cancer cells to tumor necrosis factor by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26941-26958.
- [83] AHMAD S, KHAN M Y, RAFI Z, et al. Oxidation, glycation and glycoxidation-The vicious cycle and lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.005.
- [84] SUN Q Y, DING L W, JOHNSON K, et al. SOX7 regulates MAPK/ERK-BIM mediated apoptosis in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(34): 6196-6210.
- [85] AN J, GAO Y, WANG J, et al. Flavokawain B induces apoptosis of non-small cell lung cancer H460 cells via Bax-initiated mitochondrial and JNK pathway [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(10): 1781-1788.
- [86] WANG Y, XU C, XU B, et al. Xiaohai Jiedu recipe inhibits proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer cells by blocking the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, doi: 10.12659/MSM.917115.
- [87] YANG Y, TANTAI J, SUN Y, et al. Effect of hyperoside on the apoptosis of A549 human nonsmall cell lung cancer cells and the underlying mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6483-6488.
- [88] TAN C, QIAN X, JIA R, et al. Matrine induction of reactive oxygen species activates p38 leading to Caspase-dependent cell apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2529-2535.
- [89] MIN J, HUANG K, TANG H, et al. Phloretin induces apoptosis of non-small cell lung carcinoma A549 cells via JNK1/2 and p38 MAPK pathways [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2871-2879.
- [90] CHEN J C, WU C H, PENG Y S, et al. Astaxanthin enhances erlotinib-induced cytotoxicity by p38 MAPK mediated xeroderma pigmentosum complementation group C (XPC) down-regulation in human lung cancer cells [J]. *Toxicol Res : Camb*, 2018, 7(6): 1247-1256.
- [91] TAN B, HUANG Y, LAN L, et al. Bruceine D induces apoptosis in human non-small cell lung cancer cells through regulating JNK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109089.
- [92] SUN C Y, ZHU Y, LI X F, et al. Scutellarin increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ERK/p53 and c-met/Akt signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00092.
- [93] MENG G, CHAI K, LI X, et al. Luteolin exerts pro-apoptotic effect and anti-migration effects on A549 lung adenocarcinoma cells through the activation of MEK/ERK signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.07.028.
- [94] LIU H, ZHAO J, FU R, et al. The ginsenoside Rk3 exerts anti-esophageal cancer activity *in vitro* and *in vivo* by mediating apoptosis and autophagy through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): 216759-216775.
- [95] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR

- R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond [J]. *Life Sci*, 2020, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118513.
- [96] CAI F, CHEN M, ZHA D, et al. Curcumin potentiates celecoxib-induced growth inhibition and apoptosis in human non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115526-115545.
- [97] 郝然然, 周慧, 吴也可, 等. 中医药通过mTOR途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 218-224.
- [98] YE Y T, ZHONG W, SUN P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2016.12.051
- [99] 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.
- [100] WU X, KONG W, QI X, et al. Icaritin induces apoptosis of human lung adenocarcinoma cells by activating the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Life Sci*, 2019, doi: 10.1016/j.lfs.2019.116879.
- [101] XIE Q, WEN H, ZHANG Q, et al. Inhibiting PI3K-Akt signaling pathway is involved in antitumor effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> in lung cancer cell [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.096.
- [102] HAN X, LIU C F, GAO N, et al. Kaempferol suppresses proliferation but increases apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-340 in human lung cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.087.
- [103] WAN Q, DU Z, FANG Z, et al. Matrine induces apoptosis and autophagy in human lung adenocarcinoma cells via upregulation of Cavin3 and suppression of PI3K/Akt pathway [J]. *J Buon*, 2020, 25(3): 1512-1516.
- [104] NIU H, ZHANG Y, WU B, et al. Matrine induces the apoptosis of lung cancer cells through downregulation of inhibitor of apoptosis proteins and the Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1087-1093.
- [105] PEI X, XIAO J, WEI G, et al. Oenothien B inhibits human non-small cell lung cancer A549 cell proliferation by ROS-mediated PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, doi: 10.1016/j.cbi.2018.09.021.
- [106] ZHANG L, MAN S, WANG Y, et al. Paris saponin II induced apoptosis via activation of autophagy in human lung cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.05.016.
- [107] SEO Y S, KANG O H, KONG R, et al. Polygalacin D induces apoptosis and cell cycle arrest via the PI3K/Akt pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1702-1710.
- [108] LI W, LI C, MA L, et al. Resveratrol inhibits viability and induces apoptosis in the smallcell lung cancer H446 cell line via the PI3K/Akt/cMyc pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 1821-1830.
- [109] WANG J, LI J, CAO N, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, induces protective autophagy in non-small-cell lung cancer via inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, doi: 10.2147/OTT.S159095.
- [110] TONG J B, ZHANG X X, WANG X H, et al. Qiyusanlong decoction suppresses lung cancer in mice via Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5320-5327.
- [111] WANG H Q, JIN J J, WANG J. Matrine induces mitochondrial apoptosis in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cells via suppression of beta-catenin/survivin signaling [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2561-2566.
- [112] ZHU M, WANG M, JIANG Y, et al. Gambogic acid induces apoptosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by suppressing Notch signaling [J]. *Med Sci Monit*, 2018, doi: 10.12659/MSM.912563.

[责任编辑 张丰丰]