

## 中药抗非小细胞肺癌作用机制研究进展

程伟, 陈新梅\*

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

**[摘要]** 肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 每年约有160万人死于肺癌。在我国, 肺癌的发病率与死亡率居首位, 每年约有78万人罹患肺癌, 5年生存率低于20%, 且85%肺癌患者为非小细胞肺癌, 70%患者发现时已是癌症晚期或肿瘤已发生转移。肺癌的治疗方法有手术切除、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗, 然而这些方法均具有一定局限性且毒副作用较大、价格昂贵, 因此寻找价格适宜、疗效可靠的药物是当务之急。中药是我国的瑰宝, 有5000余年实践经验, 古籍中就有治息贲、肺积的记载, 现代研究证明其具有多靶点、毒副作用小、来源广泛、效果可靠等优点, 且多作为肺癌的辅助治疗方式, 研究中药抗肺癌明确机制同样亟待解决。中药抗非小细胞肺癌研究主要以中药有效成分为“起点”, 疗效为“终点”, 探究“过程”——作用机制。目前, 中药抗非小细胞肺癌作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞生长、增殖、转移、侵袭等, 且已上升到分子、基因水平。该文从上述作用机制着手, 以作用靶点及通路为目标, 总结近年来中药抗非小细胞肺癌研究相关文献, 并在前人研究基础上, 对研究中所涉及中药进行了性味归经整理, 以期学者研究抗肺癌中药机制及临床应用提供思路, 为肺癌与中药性味归经相关性研究提供参考。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 中药; 有效成分; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0227-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201973

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1456.030.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-23 16:00

### Research Progress in Mechanism of Chinese Medicine Against Non-small Cell Lung Cancer

CHENG Wei, CHEN Xin-mei\*

(School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, and about 1.6 million people die of it each year. In China, the incidence and mortality of lung cancer rank the first, as evidenced by the fact that about 780 000 people suffering from lung cancer every year, and the 5-year survival rate is less than 20%. In addition, 85% of patients with lung cancer are non-small cell lung cancer (NSCLC), and 70% of lung cancer patients are found to have advanced cancer or tumor metastasis. The therapies of lung cancer include surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. However, these therapies have certain limitations, severe toxic and side effects, and high costs. Therefore, it is urgent to find drugs with appropriate price and reliable efficacy. Traditional Chinese medicine (TCM) is the treasure of China, with more than 5 000 years of practical experience. In ancient books, there are records of therapies for lung amassment and pneumothorax, and modern studies have proved that there are many advantages, such as multiple targets, slight side effect, wide sources and reliable effects, and it is often used as an auxiliary treatment for lung cancer. The clear mechanism of TCM against lung cancer remains to be solved. The studies on the effect of TCM against NSCLC mainly start at the effective ingredients of TCM and end at the efficacy, and explore the "process"—

**[收稿日期]** 20200220(022)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0022)

**[第一作者]** 程伟, 在读硕士, 从事中药新制剂与制剂新技术研究, E-mail: 1223966167@qq.com

**[通信作者]** \* 陈新梅, 博士, 副教授, 从事中药新制剂与制剂新技术研究, E-mail: chenxinmei@sducm.edu.cn

mechanism. At present, the mechanism of TCM against NSCLC includes inducing apoptosis and autophagy of tumor cells, inhibiting the growth, proliferation, metastasis and invasion of tumor cells, which rises to molecular and genetic level. Based on the above mechanism, aiming at the effect target and pathway, this paper summarizes the literatures of the mechanism of TCM against non-small cell lung cancer in recent years, and sorted out some anti-lung cancer TCM about property, flavor and meridian-tropism on the basis of previous studies, in order to provide ideas for scholars to study the mechanism and clinical application of TCM in resisting lung cancer, and references for the studies of the correlation between the lung cancer as well as property, flavor and meridian-tropism.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; traditional Chinese medicine; effective constituent; mechanism; research progress

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,每年约有180万人被诊断为肺癌并约有160万人死于肺癌<sup>[1]</sup>。在我国,肺癌的发病率与死亡率位居癌症首位,每年约有78万人罹患肺癌,5年生存率低于20%<sup>[2-4]</sup>。肺癌包括小细胞肺癌(SCLC)与非小细胞肺癌(NSCLC),其中,NSCLC患者约占85%,且70%患者发现时已为癌症晚期或肿瘤已发生转移<sup>[5-6]</sup>。目前,治疗肺癌的常用方法手术切除针对肺癌早期患者有较好疗效,但仍有复发可能,且大部分患者发现时已是晚期,手术困难、安全性不高<sup>[7]</sup>;放疗可有效杀伤癌细胞,但对身体机能有较大损害,如常见并发症放射性肺炎、放射性肺纤维化等<sup>[8]</sup>;靶向治疗仅适用于敏感基因突变的患者,且药物耐受性不可避免;免疫治疗作为新兴疗法,提高了患者生存期,但在检测上仍存在较多干扰因素,且治疗周期长,费用高<sup>[9]</sup>;化疗仍是大部分肺癌患者主要治疗手段,但毒副作用不容小觑,如顺铂类药物具有较强肾毒性、耳毒性、神经毒性及胃肠道毒性<sup>[10]</sup>。中药治疗多作为辅助疗法参与肺癌患者治疗,疗效显著<sup>[11]</sup>,越来越多的学者开始研究中药抗肺癌机制,寻找其可作为主要治疗药物的科学性与实用性。笔者前期对中药有效成分抗非小细胞肺癌机制相关文献进行了查阅,中药有效成分抗非小细胞肺癌机制多体现在诱导细胞凋亡与自噬,抑制细胞生长、增殖、转移与侵袭方面,本文现从分子、基因水平进行阐述,探究其潜在的联系,以期中药有效成分抗非小细胞肺癌机制提供参考。

## 1 中医对肺癌的认识

中医学中癌症属于“癥瘕”“积聚”“噎膈”等病证范畴,为气血津液运行不畅产生的病理产物,也是致病因素<sup>[12]</sup>。在此传统病机基础之上,还有创新理论“癌毒致病学说”,即“痰瘀郁毒”为癌症核心病机<sup>[13]</sup>。

《难经·五十六难》云:“肺之积,名曰息贲,在右胁下,覆大如杯。久不已,令人洒淅寒热,喘咳,发肺壅”。肺癌在中医学上又名“息贲”“肺积”,其发生发展形成多与正气虚损、邪毒侵肺、痰瘀内聚、伏气内蕴、通络痹阻有关<sup>[14]</sup>。总而言之,导致肺癌的主要原因为正虚邪盛,“扶正祛邪”为中医抗肺癌的关键理论。目前,中医抗肺癌手段主以中药治疗,如用天冬、麦冬、党参、白术、红景天等中药匡扶正气、养阴敛肺;以土茯苓、鸡血藤、金荞麦、白芍、防风等中药燥湿解毒、活血祛瘀驱除邪气<sup>[15]</sup>。相较于西医抗肺癌,中医以整体观念、辨证论治思维为基础,使用的治疗药物中药来源广泛、具多靶点作用、对患者机体作用温和且毒副作用小,在提高机体免疫力、生活质量,产生抗肺癌效果的同时,还可提高化疗疗效、降低化疗不良反应及毒性、延长患者生存期<sup>[16]</sup>。

中药在肺癌治疗过程中扮演着重要的角色,无论是形式上的单体或复方,还是功能上的减毒或增效,都与肺癌患者的生活质量与生存时间息息相关。在中医药现代化进程中,中西式思维交融贯通至关重要,古以中药治“息贲”,疗效可观;今以中药抗肺癌,更须中西结合以保证疗效,从宏观到微观,现象到本质,将研究水平上升至分子、基因,阐明机制,推动中医药现代化。

## 2 中药活性成分抗非小细胞肺癌的作用机制

在中药抗NSCLC的相关分析中,中药及复方联合西医疗法诸如放、化疗等形式治疗NSCLC患者可有效提高患者疾病控制率、客观缓解率、生存率、生活质量和无进展生存期并降低血液毒性、胃肠毒性等不良反应<sup>[17-18]</sup>。患者接受中药或其制剂治疗后,体内微环境中诸多靶点及信号通路被激活或者抑制,从而发挥抗NSCLC效果,以下将从细胞凋亡与自噬水平,细胞生长、增殖、转移与侵袭水平阐

述中药活性成分抗非小细胞肺癌作用机制。

**2.1 诱导 NSCLC 细胞凋亡** WEI 等<sup>[19]</sup>发现虫草素对多种 NSCLC 细胞系存在细胞毒性作用,诱导 NSCLC 细胞凋亡,直接激活 AMP 依赖蛋白激酶 (AMPK) 通路,激活 DNA 修复酶 (PARP),促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax), 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase)-3, 减少 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞亚群, 增加 S 与 G<sub>2</sub>/M 期细胞亚群, 下调细胞周期素 (cyclin) B<sub>1</sub> 和 cyclin D<sub>1</sub>, 上调磷酸化肿瘤抑制基因 p53 (p-p53), p-AMPK, p-乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 水平, 下调 p-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR), p-蛋白激酶 B (Akt), p-核糖体蛋白 S6, p-核糖体蛋白 s6 激酶 (P70S6K) 水平。TAN 等<sup>[20]</sup>发现鸦胆子苦素可通过应激活化蛋白激酶 (JNK) 通道诱导细胞凋亡, 且 0.5, 1.0 μmol·L<sup>-1</sup> 的鸦胆子苦素在 24 h 内分别诱导了 31.4% H460 与 33.8% A549 细胞凋亡, 细胞内 PARP, Caspase-3 表达降低, 活化的天冬氨酸蛋白水解酶 (cleaved-Caspase)-3 增加, Bcl-2 减少, Bax 表达增加。LEE 等<sup>[21]</sup>发现牛角瓜提取物可增加 A549 细胞中 p53, 抑癌基因 p27, 死亡受体 5, 凋亡诱导因子 Fas, Fas 相关死亡域蛋白, Fas 配体 mRNA 表达, 活化 Caspase-8, 通过线粒体固有信号通路使 PARP 失活, 诱导细胞内、外源性凋亡; 还可通过活性氧 (ROS) 通路, 提高 Bax/Bcl-2, 介导 A549 细胞凋亡。CHEN 等<sup>[22]</sup>发现苦参总黄酮可上调 Bax/Bcl-2, 激活 Caspase-3, Caspase-9 诱导线粒体凋亡, 上调增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP), 激活 Caspase-7, Caspase-12, 触发内质网应激通路, 诱导 NSCLC 细胞凋亡。木犀草素可靶向鼠双微体 4 上调 miR (microRNA) -34a-5p, 诱导 NSCLC 细胞凋亡<sup>[23]</sup>。蟾酥有效成分沙蟾毒精可增加 p53 表达, 上调未折叠蛋白 Noxa, 下调骨髓细胞白血病基因-1 表达, 诱导 NSCLC 细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

**2.2 诱导 NSCLC 细胞自噬** 葛根提取物葛根素通过胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/细胞外调节蛋白激酶 (Erk1/2) 通路, 降低微管轻链蛋白 3 (LC3-I) 蛋白水平, 增加自噬相关基因 (Atg) 5 表达, 诱导肺癌细胞自噬<sup>[25]</sup>。重楼提取物重楼皂苷可提高 A549 细胞内 ROS 水平, 负调控 mTOR 上游通路 PI3K/Akt 和 MAPK 激酶/ERK, 正调控 AMPK 以抑制 mTOR 表达以及 mTOR 下游信号自噬激活激酶 1 表达, 即可通过 ROS 触发 mTOR 信号通路以及通过 Atg7 诱导 A549 细胞自噬性死亡<sup>[26]</sup>。人参总皂苷作用于 A549 细胞后, LC3 II

水平增加, 促进自噬小体的形成, 上调转录激活因子 4, CHOP, 重链结合蛋白 BIP, Atg7, 抑制 p-Akt1, p-p70S6k, 通过激活内质网应激诱导 NSCLC 细胞自噬性死亡<sup>[27]</sup>。四氢姜黄素可降低 A549 细胞 p-mTOR, p-Akt, 癌基因蛋白 p62 水平, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路以诱导细胞自噬<sup>[28]</sup>。

**2.3 抑制 NSCLC 细胞生长** 臭椿酮可致 NSCLC 细胞 S 期阻滞, 下调增殖细胞核抗原、复制蛋白 A1 表达, 靶向复制应激以抑制 DNA 复制, 抑制 NSCLC 细胞生长<sup>[29]</sup>; 黄芩苷可通过下调 p-组蛋白 H3, p-ERKs 表达, 抑制 PDZ 连接激酶/T-LAK 细胞源蛋白激酶信号通路以抑制 H441 细胞生长<sup>[30]</sup>。姜黄素可上调 NCI-H292 细胞因子信号抑制因子 (SOCS) 1, SOCS3 表达, 抑制信号转导和转录活化因子 3 (STAT3), 上调叉头框蛋白 A2 mRNA 及蛋白表达, 抑制 NCI-H292 细胞生长<sup>[31]</sup>。LIU 等<sup>[32]</sup>发现斑蝥素抑制 NSCLC 细胞生长与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。槲皮素可直接靶向极光激酶 B, 抑制其活性以抑制 A549 细胞生长<sup>[33]</sup>。

**2.4 抑制 NSCLC 细胞增殖** 石蒜碱可上调 NSCLC 细胞中 miR-186 表达, 负调控周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 1, 抑制 NSCLC 细胞增殖<sup>[34]</sup>。黄芪多糖可抑制 NSCLC 细胞中癌基因蛋白 p65, p50 表达, 降低核转录因子-κB (NF-κB) 活性, 使 cyclin D<sub>1</sub>, 凋亡抑制基因 Bcl-xL 表达分别下降 45.01%, 59.23%, 从而抑制 NSCLC 细胞增殖<sup>[35]</sup>。ZHANG 等<sup>[36]</sup>发现姜黄素通过下调氨基端激酶和细胞癌基因 Fos 蛋白表达, 下调细胞周期启动子 cyclin A<sub>1</sub>, cyclin A<sub>2</sub>, cyclin B<sub>1</sub>, cyclin E<sub>1</sub>, cyclin D<sub>1</sub>, CDK1 表达, 上调抑癌基因 p15 和 p21, 使 G<sub>2</sub>/M 阶段增加, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 阶段减少, 抑制 NSCLC 细胞增殖。LIU 等<sup>[37]</sup>发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可上调牛痘相关激酶 1 (VRK1) mRNA, VRK1 蛋白, p-p53 结合蛋白 1 蛋白表达, 降低 DNA 损伤, 抑制 NSCLC 细胞增殖。LIN 等<sup>[38]</sup>发现吴茱萸碱可下调 A549 细胞生存素, Bcl-2, cyclin B<sub>1</sub>, p-酪氨酸激酶, 音猬因子 (SHH), 转录因子 GLI-1 mRNA 及蛋白表达, 抑制 Akt/NF-κB 通路以抑制 SHH/GLI-1 通路, 产生抗增殖作用。雷公藤甲素可上调类脂磷酸酶蛋白表达, 抑制 miR-21 表达, 产生抗增殖作用<sup>[39]</sup>。

**2.5 抑制 NSCLC 细胞转移** 芍药苷可调节 Lewis 细胞中白细胞介素 (IL)-4 水平减少 M2 巨噬细胞数量, 发挥抗转移作用<sup>[40]</sup>。蝙蝠葛碱可抑制 A549 细胞 Notch 信号受体-1 (Notch-1) 表达与上皮细胞-间充质转化 (EMT) 进程, 发挥抗转移作用<sup>[41]</sup>。延龄草

皂苷 VII 可上调 A549 细胞基质金属蛋白酶抑制因子 (TIMP)-1, TIMP-2 水平, 抑制其转移<sup>[42]</sup>。姜黄素可降低 E-钙黏蛋白转录相关因子转录因子 8, Snail, Slug 表达, 上调 E-钙黏蛋白, 抑制波形蛋白表达, 通过 EMT 相关蛋白途径及抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子与表皮生长因子受体通路以抑制 NSCLC 细胞转移<sup>[36]</sup>。萝卜硫素可降低 95D 细胞 miR-616-5p 表达, 上调 E-钙黏蛋白, 下调  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin), 糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), N-钙黏蛋白、波形蛋白表达, 抑制 EMT 过程, 产生抗转移作用<sup>[43]</sup>。蛹虫草提取物可抑制 NCI-H1299 细胞蓬乱蛋白 Dsh 同源物 2 表达, 激活 GSK-3 $\beta$ , 下调 p-Akt, 细胞周期相关蛋白 c-Myc, 基质金属蛋白酶 (MMP)-2, MMP-9,  $\beta$ -catenin 表达, 即通过 Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路抑制 NCI-H1299 细胞转移<sup>[44]</sup>。羟基红花黄色素 A 可下调 A549 细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-1 $\beta$  水平, 提高 IL-10 表达, 抑制 EMT 进程, 通过调节 PI3K/Akt/mTOR 与 ERK/MAPK 信号通路发挥抗转移作用<sup>[45]</sup>。SU 等<sup>[46]</sup>发现白花蛇舌草有效成分山奈酚降低 NSCLC 细胞 Bcl-2, CDK2, p-Akt, 一氧化氮合酶 (NOS), p-STAT3, p-癌基因 p38 表达, 通过 PI3K/Akt, MAPK 与血管内皮生长因子 (VEGF) 通路产生抗转移作用。LI 等<sup>[47]</sup>发现人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 降低 M2 型标记蛋白 CD206 表达, 增加 M1 型标记蛋白 CD16, CD32 表达, 诱导 M2 分化为 M1, 抑制 NSCLC 细胞转移。

**2.6 抑制 NSCLC 细胞侵袭**  $\beta$ -细辛醚可降低 c-Myc, cyclinD<sub>1</sub>, MMP-7 表达, 抑制分泌型糖蛋白 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活, 抑制 A549 细胞侵袭<sup>[48]</sup>。人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 可上调 TNF- $\alpha$ , 精氨酸酶-1, 诱导性一氧化氮合酶表达, 下调 MMP-2, MMP-9, VEGF-C 表达, 抑制 NSCLC 细胞侵袭<sup>[47]</sup>。ZHANG 等<sup>[49]</sup>发现芦荟苷可降低 A549 细胞转移相关蛋白 MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF 表达, 下调 p-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 及 p38 MAPK 下游基因 p-细胞分裂周期 25 磷酸酯酶 B (Cdc25B), p-热休克蛋白 27 (Hsp27) 表达, 通过抑制 p38 核转位抑制 p38MAPK/Cdc25B/Hsp27 通路激活, 产生抗侵袭作用。SU 等<sup>[50]</sup>发现黄芩素可上调 A549 与 H1299 细胞 E-钙黏蛋白, 下调转录因子 Twist1, N-钙黏蛋白, Notch1, Notch 通路相关因子 hes-1, 波形蛋白表达, 抑制 Notch 通路及 EMT 进程, 发挥抗侵袭作用。YANG 等<sup>[51]</sup>发现苦参碱可使 NSCLC 细胞配对抗盒基因 2 抗体 (PAX2) mRNA 及蛋白表达下降, 上

调 E-钙黏蛋白 mRNA 水平, 下调 N-钙黏蛋白 mRNA 水平, 降低 MMP-2, MMP-9 mRNA 及蛋白水平, 通过 PAX2 抑制 EMT 过程, 抑制 NSCLC 细胞侵袭。

### 3 中药复方抗非小细胞肺癌的作用机制

研究发现, 莲甲散结方<sup>[52]</sup> (黄芩、鳖甲、草珊瑚、猫爪草、泽兰、北沙参、太子参、麦冬、天冬、茜草、半夏、白花蛇舌草、僵蚕、旋覆花) 对 NSCLC 细胞具细胞毒性作用, 诱导其凋亡, 推测莲甲散结方可能通过调节 NSCLC 细胞中 EGRF 信号通路, 降低 EGRF mRNA, mTOR, p38MAPK mRNA, cyclin D<sub>1</sub> 表达, 提高 p21, p53 基因表达水平致使癌细胞凋亡; 补肺汤<sup>[53]</sup> (党参、黄芪、五味子、地黄、桑白皮) 上调 E-钙黏蛋白, 抑制转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), N-钙黏蛋白, 波形蛋白, 锌指转录因子 Snail, Slug, Twist, 纤维连接蛋白, 信号转导蛋白 Smad 表达, 通过抑制 TGF- $\beta_1$  介导的 Smad 通路抑制 NSCLC 细胞转移; 消癌解毒方<sup>[54]</sup> (白花蛇舌草、山慈菇、僵蚕、蜈蚣、木通、太子参、麦冬) 可降低 MMP-2, MMP-9 表达, 减少 p-p38, p-ERK, p-JNK, 阻断 p38 MAPK 通路, 抑制 NSCLC 细胞转移和侵袭; 泽漆汤<sup>[55]</sup> (泽漆、制半夏、紫参、白前、生姜、桂枝、黄芩、人参、甘草) 可抑制 NSCLC 细胞 CDK2, cyclin B<sub>1</sub> 表达, 上调 p53, p21 表达, 阻滞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 产生抗增殖、促凋亡作用。

### 4 中药性味归经与肺癌

对上述研究涉及到的 39 味中药 (含成方、暂不含民族用药) 以 2015 年版《中国药典》<sup>[56]</sup> 中性味归经为标准, 作抗肺癌中药性味归经表 (表 1), 抗肺癌中药药性丰度表 (表 2), 抗肺癌中药药味丰度表 (表 3), 抗肺癌中药归经丰度表 (表 4), 进行归纳总结。

经整理归纳, 39 味抗肺癌中药药性及其丰度分别为寒 (0.41), 温 (0.36), 平 (0.13), 凉 (0.05), 热 (0.05); 抗肺癌中药药味及其丰度分别为苦 (0.51), 甘 (0.41), 辛 (0.41), 咸 (0.08), 酸 (0.05); 抗肺癌中药归经及其丰度分别为肺 (0.51), 肝 (0.46), 脾 (0.36), 胃 (0.36), 心 (0.28), 肾 (0.21), 大肠 (0.15), 膀胱 (0.08), 小肠 (0.05), 胆 (0.03)。

固上述抗肺癌中药药性以寒、温居多, 药味以苦、甘、辛居多, 归经以肺经居多。中药性味归经学说为中医药基础理论重要学说之一, 其中寒性中药多具清热泻火、凉血滋阴、解毒等作用; 温性中药多具温经散寒、活血、通阳、补虚等作用; 苦味可“泄、燥、坚”, 具清泄火热、通泄大便、泄降气逆、泄火存阴等作用; 甘味可“补、和、缓”, 具补益、和中、调和药性、中毒解救等作用; 辛味可“散、行”, 具发散、行

表1 抗肺癌中药性味归经

Table 1 Property, flavor and meridian-tropism of anti-lung cancer traditional Chinese medicine

涉及药物	药性	药味	归经
冬虫夏草 <sup>[19]</sup>	甘	平	肺、肾
鸦胆子 <sup>[20]</sup>	苦	寒	大肠、肝
苦参 <sup>[22]</sup>	苦	寒	心、肝、胃、大肠、膀胱
蟾酥 <sup>[24]</sup>	辛	温	心
葛根 <sup>[25]</sup>	甘、辛	凉	脾、胃、肺
重楼 <sup>[26]</sup>	苦	寒	肝
人参 <sup>[27]</sup>	甘、苦	温	脾、肺、心、肾
姜黄 <sup>[28]</sup>	辛、苦	温	脾、肝
椿皮 <sup>[29]</sup>	苦、涩	寒	肠、胃、肝
黄芩 <sup>[30]</sup>	苦	寒	肺、胆、脾、大肠、小肠
斑蝥 <sup>[32]</sup>	辛	热	肝、胃、肾
黄芪 <sup>[35]</sup>	甘	温	肺、脾
吴茱萸 <sup>[38]</sup>	辛、苦	热	肝、脾、胃、肾
白芍 <sup>[40]</sup>	苦、酸	寒	肝、脾
北豆根 <sup>[41]</sup>	苦	寒	肺、胃、大肠
红花 <sup>[45]</sup>	辛	温	心、肝
石菖蒲 <sup>[48]</sup>	辛、苦	温	心、胃
芦荟 <sup>[49]</sup>	苦	寒	肝、胃、大肠
鳖甲 <sup>[52]</sup>	咸	寒	肝、肾
猫爪草 <sup>[52]</sup>	甘、辛	温	肝、肺
泽兰 <sup>[52]</sup>	苦、辛	温	肝、脾
北沙参 <sup>[52]</sup>	甘、苦	寒	肺、胃
太子参 <sup>[52]</sup>	甘、苦	平	脾、肺
麦冬 <sup>[52]</sup>	甘、苦	寒	心、肺、胃
天冬 <sup>[52]</sup>	甘、苦	寒	肺、肾
茜草 <sup>[52]</sup>	苦	寒	肝
半夏 <sup>[52]</sup>	辛	温	脾、胃、肺
僵蚕 <sup>[52]</sup>	咸、辛	平	肝、肺、胃
旋复花 <sup>[52]</sup>	苦、辛、咸	温	肺、脾、胃、大肠
党参 <sup>[53]</sup>	甘	平	脾、肺
五味子 <sup>[53]</sup>	酸、甘	温	肺、心、肾
地黄 <sup>[53]</sup>	甘	寒	心、肝、肾
桑白皮 <sup>[53]</sup>	甘	寒	肺
山慈菇 <sup>[54]</sup>	甘、辛	凉	肝、脾
蜈蚣 <sup>[54]</sup>	辛	温	肝
木通 <sup>[54]</sup>	苦	寒	心、小肠、膀胱
白前 <sup>[55]</sup>	辛、苦	温	肺
桂枝 <sup>[55]</sup>	辛、甘	温	心、肺、膀胱
甘草 <sup>[55]</sup>	甘	平	心、肺、脾、胃

表2 抗肺癌中药药性丰度

Table 2 Property abundance of anti-lung cancer traditional Chinese medicine

药性	丰度	药物
寒	0.41	苦参、黄芩等
温	0.36	五味子、蟾酥等
平	0.13	党参、冬虫夏草等
凉	0.05	葛根、山慈菇
热	0.05	斑蝥、吴茱萸

表3 抗肺癌中药药味丰度

Table 3 Flavor abundance of anti-lung cancer traditional Chinese medicine

药味	丰度	药物
苦	0.51	苦参、黄芩等
甘	0.41	人参、黄芪等
辛	0.41	葛根、半夏等
咸	0.08	鳖甲、僵蚕
酸	0.05	五味子、白芍

表4 抗肺癌中药归经丰度

Table 4 Meridian-tropism abundance of anti-lung cancer traditional Chinese medicine

归经	丰度	药物
肺	0.51	黄芪、桑白皮等
肝	0.46	重楼、茜草等
脾	0.36	葛根、太子参等
胃	0.36	北沙参、僵蚕等
心	0.28	麦冬、蟾酥等
肾	0.21	五味子、地黄等
大肠	0.15	鸦胆子、旋复花等
膀胱	0.08	木通、桂枝等
小肠	0.05	黄芩、木通
胆	0.03	黄芩

气、行血等作用<sup>[57]</sup>。“寒、温”二性与“苦、甘”二味兼具扶正与驱邪,正可用于肺癌患者“正虚邪实”,辛味在五脏之中对应为肺,可谓“对脏下药”,但受限于样本资料数量,还待进一步研究整理。

## 5 结语

综上,肺癌严重危害人类生命健康,而现有化疗药物价格昂贵,毒副作用较大,寻找新型治疗药物亟待解决。我国中药资源丰富,价格易接受,寻找有效抗肺癌中药是研究的热点。中药有效成分及复方抗肺癌机制包括诱导细胞凋亡、自噬,抑制细胞生长、增殖、转移、侵袭6个方面,其内在机制也

较为清晰,即可靶向多种分子、基因水平物质。上述研究所涉及中药药性为寒、热,药味为苦、甘、辛,归肺经者占多数,其机制与中医药基础理论中性味归经学说相契合。但目前还存在一些问题,①细胞水平实验较多,动物水平实验较少。②中药所含成分较多,证明其单一活性成分有效的同时,其余主要成分所起的作用研究较少。③在抗肺癌中药性味归经整理中,存在样本量较少的问题,其初步结论与中医药理论相符,还需进一步扩大样本深入研究。建议今后研究可在细胞实验的基础上,加强动物水平研究;在实验中增加对照组,即中药所含的多种活性成分组合排列,探究其具体作用方式;扩大样本量进行中药与性味归经深入研究,探讨“中药-肺癌”关系中“靶点-有效成分-性味归经”之间的联系与规律,为临床中药治疗提供支持,为抗肺癌药物研发提供帮助,为人类健康提供服务。

[参考文献]

[1] ZHOU X, LI Y, ZHANG M, et al. Spectrum-effect relationship between UPLC fingerprints and antilung cancer effect of Si Jun Zi Tang[J]. *Evid Comple Alter Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/7282681.

[2] ZHANG Y, WU Z, YU H, et al. Chinese herbal medicine Wenxia Changfu formula reverses cell adhesion-mediated drug resistance via the integrin  $\beta_1$ -PI3K-Akt pathway in lung cancer [J]. *J Cancer*, 2019, 10(2): 293-304.

[3] WANG Z, LI S, WU L, et al. Effect of acupuncture on lung cancer-related fatigue: study protocol for a multi-center randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 625-633.

[4] YANG W, KANG Y, ZHAO Q, et al. Herbal formula Yangyinjiudu induces lung cancer cell apoptosis via activation of early growth response 1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6193-6202.

[5] WANG J J, WANG Y L, GE X X, et al. Prognostic values of platelet-associated indicators in resectable lung cancers [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, doi: 10.1177/1533033819837261.

[6] WANG L, WU W, ZHU X, 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, doi: 10.3389/fphar.2019.01333.

[7] 胡鹏程. 早期非小细胞肺癌外科手术治疗的研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(31): 107-110.

[8] 陈鹏,韩莹莹,樊红彩,等. 清肺养阴方对肺癌放疗患者炎性因子的影响及放射性肺炎的防治效果 [J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(4): 663-666.

[9] 林小峰,陈龙. 晚期非小细胞肺癌化疗现状及进展 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(5): 850-855.

[10] WEI D, WANG L, CHEN Y, et al. Yangyin Fuzheng decoction enhances anti-tumor efficacy of cisplatin on lung cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(9): 1568-1574.

[11] TSENG C Y, LIN C H, WU L Y, et al. Potential combinational anti-cancer therapy in non-small cell lung cancer with traditional Chinese medicine Sun-Bai-Pi extract and cisplatin [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155469.

[12] 王玉洁,王彦晖,奚胜艳,等. 癌症“种子土壤说”新论 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 975-979.

[13] 单思,严小军,刘红宁. 中医药治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(10): 4539-4541.

[14] 张星星,李泽庚. 肺癌中医病因病机探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3447-3449.

[15] 陈婷婷,王应天,田甜. 数据挖掘法浅析中医治疗肺癌用药规律及相关机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 206-210.

[16] 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, doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.028.

[17] XIAO Z, WANG C, ZHOU M, et al. Clinical efficacy and safety of Aidi injection plus paclitaxel-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a Meta-analysis of 31 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2018.09.024.

[18] ZHANG X W, LIU W, JIANG H L, et al. Chinese herbal medicine for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 923-952.

[19] WEI C, YAO X, JIANG Z, et al. Cordycepin inhibits drug-resistance non-small cell lung cancer progression by activating AMPK signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.011.

[20] 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.

- [21] LEE J, JANG H J, CHUN H, et al. Calotropis gigantea extract induces apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and reactive oxygen species generation in A549 and NCI-H1299 non-small cell lung cancer cells[J]. BMC Complement Alter Med, 2019, 19(1):134-147.
- [22] CHEN H, YANG J, HAO J, et al. A novel flavonoid kushenol Z from Sophora flavescens mediates mTOR pathway by inhibiting phosphodiesterase and Akt activity to induce apoptosis in non-small-cell lung cancer cells[J]. Molecules, 2019, 24(24): 4425-4437.
- [23] JIANG Z Q, LI M H, QIN Y M, et al. Luteolin inhibits tumorigenesis and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via regulation of microRNA-34a-5p[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 447-464.
- [24] MA L, ZHU Y, FANG S, et al. Arenobufagin induces apoptotic cell death in human non-small-cell lung cancer cells via the noxa-related pathway[J]. Molecules, 2017, 22(9):1525-1536.
- [25] HU Y, 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.
- [26] TENG J F, QIN D L, MEI Q B, et al. Polyphyllin VI, a saponin from *Trillium tschonoskii* Maxim. induces apoptotic and autophagic cell death via the ROS triggered mTOR signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Pharmacol Res, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104396.
- [27] ZHAO M, CHEN Q, XU W, et al. Total ginsenosides extract induce autophagic cell death in NSCLC cells through activation of endoplasmic reticulum stress[J]. J Ethnopharmacol, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.112093.
- [28] SONG G, LU H, CHEN F, et al. Tetrahydrocurcumin-induced autophagy via suppression of PI3K/Akt/mTOR in non-small cell lung carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5964-5969.
- [29] NI Z, YAO C, ZHU X, et al. Ailanthone inhibits non-small cell lung cancer cell growth through repressing DNA replication via downregulating RPA1[J]. Br J Cancer, 2017, 117(11): 1621-1630.
- [30] DIAO X, YANG D, CHEN Y, et al. Baicalin suppresses lung cancer growth by targeting PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase[J]. Biosci Rep, 2019, 39(4):1-29.
- [31] TANG L, LIU J, ZHU L, et al. Curcumin inhibits growth of human NCI-H292 lung squamous cell carcinoma cells by increasing FOXA2 expression[J]. Front Pharmacol, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00060.
- [32] LIU Y P, LI L, XU L, et al. Cantharidin suppresses cell growth and migration, and activates autophagy in human non-small cell lung cancer cells[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 6527-6532.
- [33] ZHU X Y, MA P J, PANG D, et al. Quercetin suppresses lung cancer growth by targeting aurora B kinase[J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3156-3165.
- [34] LI L, ZHANG Z, YANG Q, et al. Lycorine inhibited the cell growth of non-small cell lung cancer by modulating the miR-186/CDK1 axis[J]. Life Sci, 2019, doi: 10.3389/fphar.2018.00060.
- [35] WU C Y, KE Y, ZENG Y F, et al. Anticancer activity of *Astragalus polysaccharide* in human non-small cell lung cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2017, doi: 10.1186/s12935-017-0487-6.
- [36] ZHANG L, TAO X, FU Q, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and migration in NSCLC through a synergistic effect on the TLR4/MyD88 and EGFR pathways[J]. Oncol Rep, 2019, 42(5):1843-1855.
- [37] LIU T, ZUO L, GUO D, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> regulates DNA damage in non-small cell lung cancer cells by activating VRR1/P53BP1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109483.
- [38] LIN L, REN L, WEN L, et al. Effect of evodiamine on the proliferation and apoptosis of A549 human lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2832-2838.
- [39] LI X, ZANG A, JIA Y, et al. Triptolide reduces proliferation and enhances apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through PTEN by targeting miR-21[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2763-2768.
- [40] WU Q, CHEN G L, LI Y J, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(12): 925-932.
- [41] LI D D, QIN X C, YANG Y, et al. Daurinoline suppressed the migration and invasion of chemoresistant human non-small cell lung cancer cells by reversing EMT and Notch-1 and sensitized the cells to Taxol[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2019, doi: 10.1016/j.etap.2018.12.005.
- [42] FAN L, LI Y, SUN Y, et al. Paris saponin VII inhibits the migration and invasion in human A549

- lung cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(9): 1366-1372.
- [43] WANG D X, ZOU Y J, ZHUANG X B, et al. Sulforaphane suppresses EMT and metastasis in human lung cancer through miR-616-5p-mediated GSK3beta/beta-catenin signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 241-251.
- [44] ZHOU Q, ZHANG Z, SONG L, et al. Cordyceps militaris fraction inhibits the invasion and metastasis of lung cancer cells through the protein kinase B/glycogen synthase kinase 3beta/beta-catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 6930-6939.
- [45] JIANG M, ZHOU L Y, XU N, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide-induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/Akt/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [46] SU X, LI Y, JIANG M, et al. Systems pharmacology uncover the mechanism of anti-non-small cell lung cancer for *Hedyotis diffusa* Willd [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.162.
- [47] LI H, HUANG N, ZHU W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh<sub>2</sub> [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):579-590.
- [48] WANG T L, OUYANG C S, LIN L Z. beta-asarone suppresses Wnt/beta-catenin signaling to reduce viability, inhibit migration/invasion/adhesion and induce mitochondria-related apoptosis in lung cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.009.
- [49] ZHANG Z, RUI W, WANG Z C, et al. Anti-proliferation and anti-metastasis effect of barbaloin in non-small cell lung cancer via inactivating p38 MAPK/Cdc25B/Hsp27 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1172-1180.
- [50] SU G, CHEN H, SUN X. Baicalein suppresses non small cell lung cancer cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(1): 13-18.
- [51] YANG J, HE D, PENG Y, et al. Matrine suppresses the migration and invasion of NSCLC cells by inhibiting PAX2-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, doi: 10.2147/OTT.S149609.
- [52] WANG Q, ACHARYA N, LIU Z, et al. Enhanced anticancer effects of *Scutellaria barbata* D. Don in combination with traditional Chinese medicine components on non-small cell lung cancer cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.02.020.
- [53] HE X R, HAN S Y, LI X H, et al. Chinese medicine Bu-Fei decoction attenuates epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via inhibition of transforming growth factor beta1 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2017.04.008.
- [54] WANG Y, XU C, XU B, et al. Xiaoi 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 Monitor*, 2019, doi: 10.12659/MSM.917115.
- [55] XU Z, ZHANG F, ZHU Y, et al. Traditional Chinese medicine Ze-Qi-Tang formula inhibit growth of non-small-cell lung cancer cells through the p53 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.01.007.
- [56] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国中医药科技出版社,2015.
- [57] 吕春艳,吕邵娃,李国玉,等. 中药性味拆分与组合药理效应的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(14):2892-2898.

[责任编辑 张丰丰]