

中药活性成分诱导线粒体凋亡干预肺癌的研究进展

杨振耀¹, 王成志¹, 李文君¹, 郑成奎¹, 赵戈蕾², 李东东^{2*}, 刘培民^{2*}

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450053; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450052)

摘要: 肺癌发病率和死亡率均居于所有肿瘤疾病的首位, 给全球公共卫生事业带来了重大负担, 因此其防治工作非常重要。线粒体凋亡作为细胞凋亡主要的内源性凋亡方式, 在肺癌发生发展过程中广泛参与, 已成为治疗肺癌的重要靶点。中医药在治疗肺癌方面具有化学增敏、预防复发、延长生存期等优势, 中药活性成分(如苷类、黄酮类、多糖类、萜类、醌类等)可通过调控相关信号通路来升高 Bax/Bcl-2 比值, 降低线粒体膜电位, 增加线粒体膜通透性, 释放更多促凋亡因子, 激活 Caspase 级联反应, 最终诱导线粒体凋亡而发挥作用。本文总结归纳近年来中药活性成分抗肺癌的研究情况, 从诱导线粒体凋亡途径阐释其作用机制, 以期对相关治疗提供思路和参考。

关键词: 中药; 活性成分; 肺癌; 线粒体; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1612-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.026

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症之一, 已成为人类健康的最大威胁。2022 年我国肺癌新发病例约 90 万, 占总发病例数的 18.1%; 新增死亡病例约 80 万, 占总死亡例数的 23.9%, 给群众身心健康带来了巨大压力^[1]。肺癌治疗手段大多为手术、化疗、免疫及靶向治疗, 在一定程度上可延缓病情进展, 提高初始生存率, 但术后易复发、药物易耐药、骨髓抑制、消化道反应等问题严重影响患者生活质量, 生存期无法明显延长, 故需寻找新的手段防治肺癌^[2]。中药在肺癌的综合治疗中发挥重要作用, 尤其在延缓术后复发和转移、联合西药减毒增效、提高生活质量、延长生存期等方面^[3]。细胞凋亡是一种细胞内部自发、限制有害细胞增殖、诱导有害细胞死亡的维持细胞内环境相对稳态的死亡方式, 而线粒体凋亡为主要内源性凋亡途径, 在肺癌发生、发展、转移等过程中扮演着重要角色, 已成为治疗肺癌的重要靶点^[4]。中药活性成分是抗肿瘤的重要物质, 具有多通路、多范围、多途径的特点, 已成为相关临床新药的重要来源^[5], 如黄芪、人参、灵芝、冬凌草等, 均可通

过诱导线粒体凋亡途径来发挥作用。本文对中药活性成分诱导线粒体凋亡干预肺癌的作用机制进行综述, 以期为其进一步研究提供依据。

1 线粒体凋亡及其与肺癌的关系

1.1 线粒体 线粒体是一种调控细胞内信号传导、生物合成、生物能量的重要细胞器, 在代谢重编程中起着至关重要的作用, 能确保肿瘤细胞内蛋白质、核苷酸和脂质的稳定供应, 促进其快速增殖和侵袭^[6-7]。同时, 线粒体在调节肿瘤基因活化、改变代谢途径、促进细胞死亡、维持先天免疫等方面也发挥着重要作用, 可通过影响肿瘤细胞死亡、调节肿瘤微环境等方式来参与多种肿瘤的发生发展全过程^[8-9]。

1.2 线粒体凋亡 细胞凋亡是细胞为了维持自身稳态、能量代谢而进行的一种自发的程序性细胞死亡方式, 它在肿瘤发展过程中被广泛描述, 可通过影响细胞凋亡的调控通路和机制来提高自身增殖速度, 延长生存周期, 进而促进肿瘤生长和转移^[10]。线粒体凋亡作为主要的内源性凋亡途径, 通常由线粒体 DNA 损伤、内质网应激、细胞氧化应激等激

收稿日期: 2025-01-07

基金项目: 河南省中医院博士科研基金(2024BSJJ05)

作者简介: 杨振耀(2000—), 男, 硕士在读, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床、基础研究。E-mail: 1508404486@qq.com

* 通信作者: 李东东(1989—), 男, 博士, 主治医师, 硕士生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床、基础研究。E-mail: dongdongli2018@126.com

刘培民(1973—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床、基础研究。E-mail: lpm202302@163.com

网络出版日期: 2025-04-17

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250417.1631.002.html>

活，主要受到 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax) /B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白的调控，其中抗凋亡蛋白可通过维持线粒体膜的完整性来抑制线粒体凋亡，而促凋亡蛋白可通过破坏线粒体膜电位来促进线粒体凋亡^[11]。抗凋亡蛋白 Bcl-2 通常位于线粒体的外膜上，主要功能是抑制细胞色素 (cytochrome-C, Cyt C) 释放到细胞质；促凋亡蛋白 Bax 位于细胞质，功能与 Bcl-2 相反，Bax/Bcl-2 比值的变化对线粒体凋亡信号途径具有重要调控作用^[12]。线粒体膜电位下降是线粒体损伤及细胞凋亡启动的最早表现事件，发生于细胞核固缩、DNA 断裂之前^[13]。线粒体凋亡通路被激活后，主要通过改变促凋亡蛋白 Bax、Bak、Bim、Puma、Noxa 和抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1、Bcl-G 表达，降低线粒体膜电位，增加线粒体膜通透性，开放线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP)，导致 Cyt C 释放到胞质内，与细胞凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF)、凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 等结合而形成更多的凋亡小体，促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-asparate protease, Caspase) -3、Caspase-7、Caspase-8、Caspase-9 活化，激活 Caspase 级联反应，最终诱导细胞线粒体凋亡途径^[14-16]。

1.3 线粒体凋亡与肺癌的关系 放化疗及靶向治疗作为临床常用的治疗肺癌手段，始终发挥着重要

作用。研究表明，部分靶向线粒体药物可通过升高肺癌细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平，引起细胞线粒体氧化应激，诱导线粒体凋亡途径，最终增强放化疗效果，并能有效逆转化疗药物耐药性，适当延长靶向药物适用期^[17-18]。另有研究表明，靶向线粒体药物可降低肺癌细胞线粒体膜电位，增加线粒体膜通透性，进而激活线粒体凋亡途径，最终逆转肺癌细胞 A549 对紫杉醇的耐药性^[19-20]，因此，诱导肺癌细胞线粒体凋亡是目前提高治疗肺癌有效性、潜力较大的手段。研究显示，一些具有抗肺癌活性的中药活性成分可通过调节凋亡相关蛋白表达、线粒体膜电位、膜通透性、内外膜转换孔开放，诱导线粒体凋亡途径，最终发挥抗肺癌作用。

2 中药活性成分诱导线粒体凋亡干预肺癌

随着现代科技的不断发展和进步，中医治疗肺癌取得了一定的成果和经验，可在辨证论治、整体论治的原则下利用中药寒温并用、攻补兼施等特性来发挥显著疗效，并且具备高效低毒、获取简便、成本低廉等优势，在临床治疗肺癌的各个阶段都发挥重要作用。中药活性成分 (如苷类、黄酮类、多糖类、萜类、醌类、生物碱类等) 可通过抑制或激活肺癌相关信号通路，调节 Bax/Bcl-2 家族蛋白表达，降低线粒体膜电位，增加线粒体膜通透性，促进 Cyt C 等凋亡因子释放，激活 Caspase 级联反应，最终诱导线粒体途径以发挥抗肺癌作用。

具体见图 1。

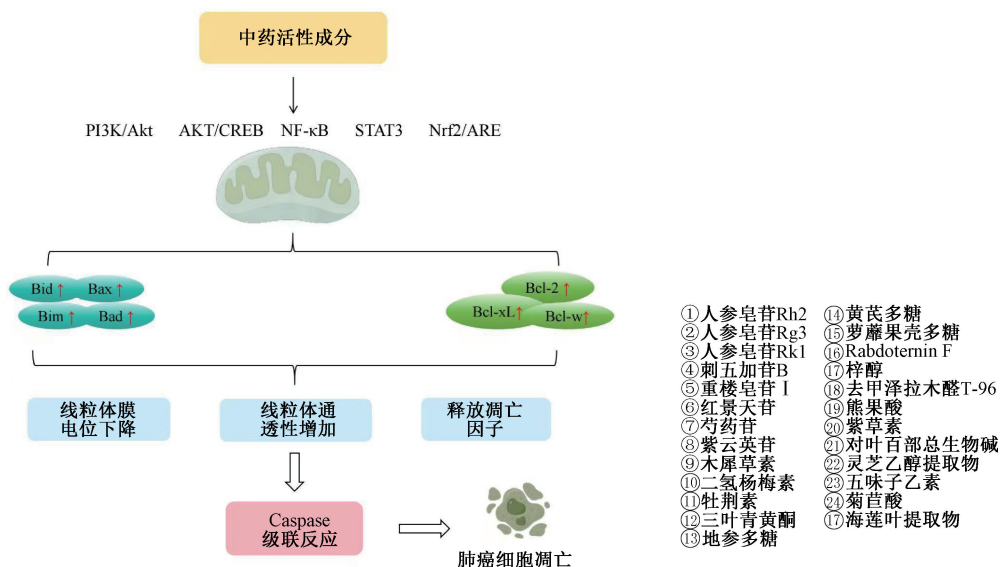


图 1 中药活性成分诱导线粒体凋亡抗肺癌作用机制

- | | |
|-----------|----------------|
| ① 人参皂苷Rh2 | ⑭ 黄芪多糖 |
| ② 人参皂苷Rg3 | ⑮ 萝藦果壳多糖 |
| ③ 人参皂苷Rk1 | ⑯ Rabdoterin F |
| ④ 刺五加苷B | ⑰ 梓醇 |
| ⑤ 重楼皂苷 I | ⑱ 去甲泽拉木酯T-96 |
| ⑥ 红景天苷 | ⑲ 熊果酸 |
| ⑦ 芍药苷 | ⑳ 紫草素 |
| ⑧ 紫云英苷 | ㉑ 对叶百部总生物碱 |
| ⑨ 木犀草素 | ㉒ 灵芝乙醇提取物 |
| ⑩ 二氢杨梅素 | ㉓ 五味子乙素 |
| ⑪ 牡荆素 | ㉔ 菊苷酸 |
| ⑫ 三叶青黄酮 | ㉕ 海莲叶提取物 |
| ⑬ 地参多糖 | |

2.1 苷类 苷类存在于多种中药中,具有活性成分含量高、药理作用广泛等特点,因其抗肺癌作用而被广泛关注^[21]。人参皂苷 Rh2、人参皂苷 Rg3、人参皂苷 Rk1、刺五加苷 B、重楼皂苷 I、红景天苷、芍药苷可调控 Bax/Bcl-2 比值及 Caspase 家族蛋白表达,促进大量凋亡因子释放,进而诱导线粒体凋亡,发挥抗肺癌作用。人参皂苷 Rh2 可升高 Bax、Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达和 Bcl-2/Bax 比值,从而激活线粒体凋亡途径,抑制 A549、H460 细胞增殖和转移^[22]。人参皂苷 Rg3 通过降低 p-磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、p-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 蛋白表达来抑制 PI3K/Akt 信号通路,降低 Bcl-2 表达,升高 Bax、Caspase-3 表达,最终诱导 A549 细胞线粒体凋亡^[23]。人参皂苷 Rk1 可通过升高核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I κ B α) 蛋白表达,降低 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK α)、p-IKK α 、p-I κ B α 、p65、p-p65 蛋白表达,从而阻断核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路,升高 Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、多聚 ADP-核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 表达,降低 Bcl-2 表达,诱导线粒体凋亡,抑制 A549、PC9 细胞增殖和侵袭^[24]。刺五加苷 B 是来自刺五加的皂苷类成分,通过降低 PI3K、p-Akt、p-雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 蛋白表达来抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,升高 Bax、Cyt C、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达,激活 Caspase 级联反应,诱导 A549、H460 细胞线粒体凋亡并抑制其增殖^[25]。重楼皂苷 I 可剂量依赖性地升高 miR-16-5p 表达,抑制 STAT3 信号通路,升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达,激活 Caspase 级联反应,诱导线粒体凋亡途径,最终抑制 A549 细胞的增殖^[26]。红景天苷可降低 Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,诱导 A549 细胞线粒体凋亡并延缓其增殖和侵袭^[27]。芍药苷通过激活 Hippo 信号通路,升高 Bax、cleaved-Caspase-3、Cyt C 表达,降低 Bcl-2 表达,进而诱导肺癌 H1299、H292、A549 细胞线粒体凋亡并抑制其增殖和迁移^[28]。

2.2 黄酮类 黄酮类大多具有调节免疫、诱导细胞凋亡、抗肺癌作用^[29]。紫云英苷、木犀草素、二氢杨梅素、牡荆素、三叶青黄酮通过调控肺癌相

关信号通路,调节 Bax/Bcl-2 比值,进而影响线粒体膜电位和通透性,诱导线粒体凋亡途径,抑制肺癌生长和侵袭。其中,紫云英苷是来自紫云英的黄酮类成分,通过降低核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 蛋白表达来抑制 Nrf2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路,产生更多 ROS,升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,进而诱导 A549 细胞线粒体凋亡并阻止其进展^[30];木犀草素是来自木犀草的黄酮类化合物,通过降低 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达来抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,并剂量依赖性地升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,从而促进 Caspase-3、Caspase-9 活化和裂解,最终诱导线粒体凋亡,抑制 A549 细胞生长和侵袭^[31];二氢杨梅素是来自藤茶的黄酮类成分,联合顺铂后可升高 Bax、cleaved-PARP、cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达,升高 Bax/Bcl-2 比值,激活 Caspase 级联反应,进而诱导线粒体凋亡途径,抑制 A549 细胞增殖和迁移^[32];牡荆素是来自牡荆叶的黄酮类成分,可剂量依赖性地升高 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达,进而促进 A549 细胞线粒体凋亡^[33];三叶青黄酮通过增加 A549 细胞 miR-497 表达来升高 Bax 蛋白表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,进而诱导 A549 细胞线粒体凋亡,抑制其生长和转移^[34]。

2.3 多糖类 多糖类具有抗炎、抗氧化、调节肿瘤微环境作用,在临床抗肺癌新药研发方面表现突出^[35-36]。地参多糖、黄芪多糖、萝藦果壳多糖通过诱导肺癌细胞线粒体凋亡途径来发挥抗肿瘤作用。地参多糖可剂量依赖性地升高 Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达,启动 Caspase 级联反应,进而诱导线粒体凋亡途径,抑制 A549 细胞增殖和侵袭^[37]。黄芪多糖通过降低 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达来抑制 PI3K/Akt 信号通路,升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,下调线粒体膜电位,进而诱导人肺癌 DDP 耐药株 A549/DDP 细胞线粒体凋亡,改善 DDP 耐药性^[38]。萝藦果壳多糖可剂量依赖性地升高 Bax、cleaved-caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达,降低线粒体膜电位水平,激活 Caspase 级联反应,进而诱导 A549 细胞线粒体凋亡,降低其增殖和迁移数量^[39]。

2.4 萜类 萜类具有调节免疫、抗氧化、抗肿瘤活性，尤其在调控线粒体内源性凋亡途径方面作用突出^[40]。牛尾草素 F、梓醇、去甲泽拉木醛 T-96、熊果酸具有 Bax/Bcl-2 调节作用，可影响肺癌细胞线粒体膜电位，增加凋亡因子释放，诱导线粒体凋亡途径，抑制肺癌进展。冬凌草二萜类成分牛尾草素 F 可升高 Bax/Bcl-2 比值及 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达，从而诱导线粒体凋亡，抑制 A549 细胞的增殖和转移^[41]。梓醇是从地黄中提取得到的萜苷类活性成分，通过升高环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 蛋白表达来激活 cGAS/STING 信号通路，升高 Bax、cleaved-Caspase-3 蛋白表达，降低 Bcl-2 蛋白表达，激活 Caspase 级联反应，促进 A427 细胞线粒体凋亡，抑制其生长和转移^[42]。从雷公藤中提取的三萜类活性成分去甲泽拉木醛 T-96 可通过降低 p-Akt、p-环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 蛋白表达来抑制 Akt/CREB 信号通路，升高 Bax、cleaved-Caspase3 表达，降低 Bcl-2 表达，进而诱导 A549、H1299 细胞线粒体凋亡^[43]。熊果酸主要来自夏枯草，可升高 Bax、Cyt C、Caspase-7、PARP 表达，降低 Bcl-xL 表达，诱导线粒体凋亡，抑制 NCI-H292 细胞的增殖和侵袭^[44]。

2.5 醌类 紫草素是来自紫草的萘醌类成分，而 CM-272 是一种新型的组蛋白甲基转移酶 G9a 可逆

抑制剂，两者联用后通过降低 p-mTOR/mTOR、p-Akt/Akt 比值来抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，升高 Bax、Cyt C、Caspase-8 表达及 Bax/Bcl-2 比值，降低 Bcl 表达，进而诱导线粒体凋亡途径，抑制 A549 细胞的生长和转移^[45]。

2.6 生物碱类 对叶百部总生物碱通过升高 p-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、p-c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 蛋白表达来激活 JNK/p38 MAPK 信号通路，升高 Bax、Caspase-3 表达，降低 Bcl-2 表达，诱导线粒体凋亡，降低 NCI-H460 细胞增殖速率^[46]。

2.7 其他 灵芝乙醇提取物可剂量依赖性地升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达，降低 Bcl-2 表达及 Bcl-2/Bax 比值，激活 Caspase 级联反应，最终诱导 A549 细胞线粒体凋亡^[47]。五味子乙素是提取自五味子的木脂素类成分，可升高 Bax 表达，降低 Bcl-2 表达，并降低线粒体膜电位，诱导线粒体凋亡途径，抑制 A549 细胞增殖^[48]。菊苣酸联合顺铂通过升高叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 表达，降低叉头蛋白 M1 (forkhead protein M1, FOXM1) 表达，调控 FOXO3/FOXM1 信号通路，升高 Bax 表达，降低 Bcl-2 表达，诱导 A549 细胞线粒体凋亡，从而增加化疗敏感性^[49]。海莲叶提取物可抑制 Notch 信号通路，升高 Bax 表达，降低 Bcl-2 表达，进而诱导 A549 细胞线粒体凋亡^[50]。

具体见表 1。

表 1 中药活性成分诱导线粒体凋亡抗肺癌作用机制

类型	活性成分	中药	细胞	作用机制	文献
苷类	人参皂苷 Rh2	人参	A549、H460 细胞	升高 Bax、Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达和 Bcl-2/Bax 比值	[22]
	人参皂苷 Rg3	人参	A549 细胞	抑制 PI3K/Akt 信号通路,降低 Bcl-2 表达,升高 Bax、Caspase-3 表达	[23]
	人参皂苷 Rk1	人参	A549、PC9 细胞	阻断 NF-κB 信号通路,升高 Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	[24]
	刺五加苷 B	刺五加	A549、H460 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,升高 Bax、Cyt C、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	[25]
	重楼皂苷 I	重楼	A549 细胞	抑制 STAT3 信号通路,升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	[26]
	红景天苷	红景天	A549 细胞	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达	[27]

续表 1

类型	活性成分	中药	细胞	作用机制	文献
黄酮类	芍药苷	芍药	H1299、H292、A549 细胞	激活 Hippo 信号通路, 升高 Bax、cleaved-Caspase-3、Cyt C 表达, 降低 Bcl-2 表达	[28]
	紫云英苷	紫云英	A549 细胞	抑制 Nrf2/ARE 信号通路, 升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[30]
	木犀草素	木犀草	A549 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[31]
	二氢杨梅素	藤茶	A549 细胞	联合顺铂升高 Bax、cleaved-PARP、cleaved-Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达	[32]
	牡荆素	牡荆叶	A549 细胞	升高 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达, 降低 Bcl-2 表达	[33]
多糖类	三叶青黄酮	三叶青	A549 细胞	升高 miR-497/Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[34]
	地参多糖	地参	A549 细胞	升高 Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 表达, 降低 Bcl-2 表达	[37]
	黄芪多糖	黄芪	A549/DDP 细胞	抑制 PI3K/Akt 信号通路, 升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[38]
	萝藦果壳多糖	萝藦	A549 细胞	升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达和线粒体膜电位	[39]
萜类	牛尾草素 F	冬凌草	A549 细胞	增加 Bax/Bcl-2 比值, 升高 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达	[41]
	梓醇	地黄	A427 细胞	激活 cGAS/STING 信号通路, 升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达	[42]
	去甲泽拉木醛 T-96	雷公藤	A549、H1299 细胞	升高 Bax、cleaved-Caspase3 表达, 降低 Bcl-2 表达	[43]
醌类	熊果酸	夏枯草	NCI-H292 细胞	升高 Bax、Cyt C、Caspase-7 表达, 降低 Bcl-xL 表达	[44]
	紫草素	紫草	A549 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 升高 Bax、Cyt C、Caspase-8 表达, 降低 Bcl 表达	[45]
生物碱类	对叶百部总生物碱	对叶百部	NCI-H460 细胞	激活 JNK/p38 MAPK 信号通路, 升高 Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达	[46]
其他	灵芝乙醇提取物	灵芝	A549 细胞	升高 Bax、cleaved-Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达	[47]
	五味子乙素	五味子	A549 细胞	升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达和线粒体膜电位	[48]
	菊苣酸	菊苣	A549 细胞	联合 DDP 调控 FOXO3/FOXM1 信号通路, 升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[49]
	海莲叶提取物	海莲叶	A549 细胞	抑制 Notch 信号通路, 升高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	[50]

3 结语与展望

中药活性成分苷类、黄酮类、多糖类、萜类、醌类、生物碱类, 以及灵芝乙醇提取物、五味子乙素、菊苣酸海莲叶提取物等通过调控 PI3K/Akt、PI3K/Akt/mTOR、NF-κB、STAT3、Hippo、Nrf2/ARE、cGAS/STING、Akt/CREB、FOXO3/FOXM1 等肺癌相关信号通路来升高促凋亡蛋白 Bax 表达, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 调节 Bax/Bcl-2 比值, 降低线粒体膜电位, 增加线粒体膜通透性, 释放更多 Cyt C 到细胞质内, 与 Apaf-1 充分结合, 激活 Caspase 级联反应, 进而诱导线粒体凋亡, 发挥抗

肺癌作用。肿瘤耐药性是肺癌复发和死亡的关键因素, 靶向治疗大多针对信号通路上游靶点以诱导凋亡, 但肿瘤细胞复杂的信号网络可通过补偿机制来导致耐药, 而中药活性成分可直接靶向下游线粒体凋亡, 诱导肿瘤细胞凋亡, 提高治疗效果^[51], 为相关临床治疗提供了新的思路与手段。

然而, 当前研究还存在一些不足。①线粒体凋亡涉及线粒体结构和功能的多方面变化, 而当前研究大多集中在中药活性成分对 Bax/Bcl-2、Caspase 家族蛋白的调控作用, 因此, 未来应深入探讨线粒体凋亡抗肺癌的分子生物学机制, 如中药活性成分

能否诱导肿瘤细胞 DNA 损伤并影响其修复, 诱导线粒体凋亡而发挥抗肺癌作用^[52-53]; ②中药活性成分虽然毒性较低, 但其毒理学、安全剂量、有效剂量、使用时间、临床禁忌等方面缺乏进一步研究, 故应结合药动学、药理毒理学等进行评估, 增加其安全性; ③疗效评价需要大量真实可靠的临床数据作支撑, 但目前研究大多为细胞实验, 鲜有动物实验, 相关高质量临床研究更为缺乏, 故未来应以临床需求为导向, 开展多中心、大样本设计以验证其疗效; ④肺癌的现代治疗采取多学科综合与个体化相结合的原则^[54], 但目前研究大多围绕单一中药活性成分, 未向中西医结合方向靠拢。因此, 应探索中药活性成分与放疗、靶向治疗等手段的协同作用, 拓宽中医药在治疗肺癌中的应用, 提高中西医结合的有效性。

参考文献:

[1] Adams S J, Stone E, Baldwin D R, et al. Lung cancer screening[J]. *Lancet*, 2023, 401(10374): 390-408.

[2] Hareardottir H, Jonsson S, Gunnarsson O, et al. Advances in lung cancer diagnosis and treatment—a review[J]. *Laeknabladid*, 2022, 108(1): 17-29.

[3] 白媛媛, 李洲强, 邱汉波, 等. 黄芪对肺癌的影响及潜在机制[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(3): 138-141.

[4] Liu J L, Wang J Y, Xiong A Y, et al. Mitochondrial quality control in lung diseases: current research and future directions[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1236651.

[5] 陈佳骏, 邱磊, 王蕾, 等. 中药在治疗非小细胞肺癌中的潜在作用研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(1): 204-210.

[6] Al-Faze R, Ahmed H A, El-Atawy M A, et al. Mitochondrial dysfunction route as a possible biomarker and therapy target for human cancer[J]. *Biomed J*, 2024: 100714.

[7] Yang Y, An Y H, Ren M L, et al. The mechanisms of action of mitochondrial targeting agents in cancer: inhibiting oxidative phosphorylation and inducing apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1243613.

[8] Flores-Romero H, Dadsena S, García-Sáez A J. Mitochondrial pores at the crossroad between cell death and inflammatory signaling[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(6): 843-856.

[9] Kim R, Kin T, Beck W T. Impact of complex apoptotic signaling pathways on cancer cell sensitivity to therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 984.

[10] Gregory C D, Rimmer M P. Extracellular vesicles arising from apoptosis: Forms, functions, and applications[J]. *J Pathol*, 2023, 260(5): 592-608.

[11] Zhang Z W, Hou L H, Liu D, et al. Directly targeting BAX for drug discovery: Therapeutic opportunities and challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(6): 2378-2401.

[12] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova M K, et al. Homocysteine

and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7698.

[13] Li K X, Deng Z Y Z, Lei C R, et al. The role of oxidative stress in tumorigenesis and progression[J]. *Cells*, 2024, 13(5): 441.

[14] Gizem Ö H, Thakor V, Xu H G, et al. Anticancer aminofluorene derivatives inducing production of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Chemistry*, 2022, 28(30): e202104420.

[15] Zhou N N, Chen J, Ling Z, et al. Aryl hydrocarbon receptor sulfenylation promotes glycogenolysis and rescues cancer chemoresistance[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24): e170753.

[16] Liu X, Wang X F, Chang J, et al. Landscape analysis and overview of the literature on oxidative stress and pulmonary diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1190817.

[17] Dong J Y, Zhu D S, Chen M M, et al. Mubritinib enhanced the inhibiting function of cisplatin in lung cancer by interfering with mitochondrial function[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(10): 1513-1524.

[18] Bajpai A, Desai N N, Pandey S, et al. Chimeric nanoparticles for targeting mitochondria in cancer cells[J]. *Nanoscale Adv*, 2022, 4(4): 1112-1118.

[19] Aruljothi K N, Kumaran K, Senthil S, et al. Implications of reactive oxygen species in lung cancer and exploiting it for therapeutic interventions[J]. *Med Oncol*, 2022, 40(1): 43.

[20] Wang H, Shi W W, Zeng D N, et al. pH-Activated, mitochondria-targeted, and redox-responsive delivery of paclitaxel nanomicelles to overcome drug resistance and suppress metastasis in lung cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 152.

[21] 祝明涛, 孙延平, 王艺萌, 等. 中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(10): 236-245.

[22] 孙小单, 王天鸣, 李慧, 等. 人参皂苷 Rh2 抑制人非小细胞肺癌细胞增殖的机制研究[J]. *中草药*, 2022, 53(2): 441-448.

[23] 韩宁, 李秋实, 王鑫洋, 等. 人参皂苷 Rg3 抑制肺癌细胞增殖和侵袭的作用及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(20): 2942-2945.

[24] Hu M L, Yang J, Qu L L, et al. Ginsenoside Rk1 induces apoptosis and downregulates the expression of PD-L1 by targeting the NF- κ B pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 456-471.

[25] 曹雪婷, 吴博雅, 陈静. 刺五加苷 B 介导 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导肺癌细胞凋亡和自噬[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6693-6701.

[26] 陈琳, 刘诗韵, 冉凤英, 等. 重楼皂苷 I 基于 miR-16-5p 调控 STAT3 信号通路抑制肺癌细胞增殖和迁移[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(12): 1347-1354.

[27] 郭贺华, 曾玉兰, 聂雅兰, 等. 红景天苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对肺腺癌 A549 细胞的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(5): 927-932.

[28] 李燕, 彭亮, 蒋立峰, 等. 芍药苷干预 Hippo 信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*

- 志, 2024, 30(12): 39-44.
- [29] 张瑛煜, 申光焕, 崔琳琳, 等. 黄酮类化合物结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. 化学通报, 2023, 86(12): 1467-1474.
- [30] 梁 勇, 陈 伟. 紫云英苷对肺癌 A549 细胞增殖、迁移、凋亡和氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 999-1003.
- [31] 杨 朋, 钱 军, 陈文飞, 等. 木犀草素对人非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及自噬的影响[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2667-2671.
- [32] 孙大永, 郭娜娜, 庞 冲, 等. 二氢杨梅素诱导凋亡敏感顺铂抗肺癌 A549 细胞的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 348-352.
- [33] 赵 蓓, 焦丽静, 金燊懿, 等. 牡荆素对 A549 肺癌细胞凋亡和转移的作用及其机制[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 65-68.
- [34] 尚宪军, 王 芳, 李 红. 三叶青黄酮通过调控 miR-497 表达对肺癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 937-941.
- [35] 李 娜, 余 璇, 于巧红, 等. 中药多糖类成分稳定性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4793-4799.
- [36] 赵国文, 乾 静, 杨俊俊. 黄芪抗非小细胞肺癌药理机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 50-54.
- [37] 程婷婷, 李 岩, 陈贵元. 地参多糖对非小细胞肺癌 A549 细胞抗肿瘤作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 83-90.
- [38] 柳 叶, 陈龙云. 黄芪多糖对人肺癌顺铂耐药株 A549/DDP 细胞耐药性的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1162-1168; 1348.
- [39] 李佳楠, 韩冠英, 郭 斌. 萝藦果壳多糖诱导人肺癌 A549 细胞凋亡的研究[J]. 现代预防医学, 2022, 49(2): 339-343.
- [40] 杨立苑, 程 菊, 陈建军, 等. 倍半萜类化合物生物学活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 289-298.
- [41] 南 娟, 回成程, 司彦坡, 等. 冬凌草活性成分 Rabdoterin F 诱导肺癌细胞 A549 凋亡及其周期阻滞研究[J]. 中药材, 2023, 46(4): 1006-1010.
- [42] 郑 亮, 刘 爽, 郭 冉, 等. 梓醇调节 cGAS-STING 信号通路对肺癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(8): 1417-1423.
- [43] 韩齐齐, 叶梦然, 金齐力. 去甲泽拉木醛通过抑制 Akt/CREB 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(2): 280-288.
- [44] Chen C J, Shih Y L, Yeh M Y, *et al.* Ursolic acid induces apoptotic cell death through AIF and endo G release through a mitochondria-dependent pathway in NCI-H292 human lung cancer cells *in vitro*[J]. *In vivo*, 2019, 33(2): 383-391.
- [45] 贺千羽, 尹逊哲, 张佳馨, 等. 紫草素联合 G9a 抑制剂 CM-272 促进非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及其可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(5): 353-360.
- [46] 林 思, 秦慧真, 许立拔, 等. 对叶百部总生物碱抑制非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 71-78.
- [47] 陈 源, 李晓云, 刘宏壁, 等. 灵芝乙醇提取物对肺癌细胞增殖抑制的作用及分子机制[J]. 华西药学期刊, 2022, 37(4): 376-379.
- [48] 闫树慧, 李明明. 五味子乙素诱导人肺癌 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(6): 580-583.
- [49] 刘 杰, 李新建, 江 盼, 等. 菊苣酸通过 FOXO3-FOXM1 信号轴抑制肺癌细胞增殖和化疗敏感性并促进凋亡[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(2): 248-254.
- [50] 李 源, 党海舟, 刘 慧. 海莲叶提取物抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、侵袭、迁移并促进细胞凋亡[J]. 肿瘤药学期刊, 2023, 13(5): 574-581.
- [51] Pan R Q, Ryan J, Pan D, *et al.* Augmenting NK cell-based immunotherapy by targeting mitochondrial apoptosis[J]. *Cell*, 2022, 185(9): 1521-1538.
- [52] Averbek D, Rodriguez-Lafraze C. Role of mitochondria in radiation responses; epigenetic, metabolic, and signaling impacts[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11047.
- [53] Liu Y M, Yang S S, Wang K L, *et al.* Cellular senescence and cancer: Focusing on traditional Chinese medicine and natural products[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12894.
- [54] Zhang Y, Lou Y N, Wang J B, *et al.* Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 609705.