

- [58] 梁志健, 严家荣, 陈桂煌, 等. 蒺藜淫羊藿复合物对大鼠性功能及精子活力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 62-67.
- [59] 江晓翠, 萧 闵, 刘 祺, 等. 淫羊藿苷调控 P53/SLC7A11/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善少弱精子症小鼠生精功能[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(11): 1372-1379.
- [60] 李博悻. 五味子甲素通过 SCF/c-kit 信号通路调控少、弱精子症大鼠模型精子凋亡作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [61] Sun X Y, Chen X B, Wang S J, et al. Protective effect of ursolic acid in *Prunella vulgaris* L. on LPS-induced asthenozoospermia via Bcl-2/Bax apoptosis signaling pathway [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(14): 1953-1959.

## 中药干预化疗所致周围神经病变相关信号通路研究进展

闫玉婷<sup>1</sup>, 马 霖<sup>2</sup>, 宋彦奇<sup>2</sup>, 胡苓苇<sup>2</sup>, 王爱迪<sup>2</sup>, 刘宝山<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津医科大学总医院, 天津 300050)

**摘要:** 化疗所致周围神经病变是肿瘤干预中常见不良反应, 以感觉异常、麻木、疼痛、运动障碍为主要表现, 重者需要减少化疗药物剂量, 甚者或干预中断。目前, 其发病机制尚未完全阐明, 现有干预手段效果有限且安全性有待进一步研究。研究表明, 化疗所致周围神经病变与核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (NLRP3) 等信号通路密切相关。中药凭借多靶点、整体调节的优势, 通过调控上述信号通路来减轻氧化应激, 抑制炎症反应, 调节细胞自噬与凋亡, 从而发挥神经保护作用。本文系统综述相关信号通路机制及中药干预研究进展, 以期对化疗所致周围神经病变的临床防治与新药研发提供新思路。

**关键词:** 中药; 化疗所致周围神经病变; NF- $\kappa$ B 信号通路; MAPK 信号通路; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; Nrf2 信号通路; NLRP3 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)03-0872-10

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.023

癌症为全球主要死因之一, 约 60%~75% 的患者接受化疗<sup>[1]</sup>。然而, 长期化疗常导致不良反应。在接受铂类、紫杉烷类、硼替佐米等药物干预的患者中, 19%~85% 会出现化疗所致周围神经病变<sup>[2]</sup>, 以感觉异常、麻木、疼痛、运动功能障碍为主要表现<sup>[3]</sup>, 可持续数月甚至数年, 重者导致化疗方案延迟、减量或停止<sup>[4]</sup>。根据美国临床肿瘤学会指南<sup>[5]</sup>, 目前仅度洛西汀被推荐使用, 但受药物相互作用及潜在毒性限制。抗惊厥药、阿片类及非药物疗法尚缺乏充分证据<sup>[6-7]</sup>。中医将化疗所致周围神经病变归属于“痹证”“痿证”<sup>[8]</sup>, 病机多为荣卫行涩、经络失疏, 涉及气虚血弱、气虚血瘀、阳虚寒凝等证<sup>[9]</sup>, 干预具有多靶点、整体调节的优势。

近年研究显示, 中药通过调控核转录因子- $\kappa$ B

(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)、磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 等信号通路, 发挥抗氧化应激与炎症, 抑制神经元凋亡, 促进自噬等作用, 从而防治化疗所致周围神经病变<sup>[10-14]</sup>。本文整合近年研究, 阐述中药通过多通路调控防治化疗所致周围神经病变的机制, 以期对临床管理与新药研发提供依据。

**收稿日期:** 2025-11-25

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82305127)

**作者简介:** 闫玉婷 (1996—), 女, 博士在读, 从事中西医结合防治血液与肿瘤疾病研究。E-mail: yanyuting039@163.com

\* **通信作者:** 刘宝山 (1968—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治血液与肿瘤疾病研究。E-mail: liubaoshan0821@163.com

## 1 NF- $\kappa$ B 信号通路

1.1 NF- $\kappa$ B 信号通路与化疗所致周围神经病变 NF- $\kappa$ B是广泛存在于细胞中的转录因子复合物,是炎症反应的核心调控因子<sup>[15]</sup>。该信号通路可被白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等激活,通过I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)介导I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化并降解,促使p50、p65入核启动靶基因转录<sup>[16]</sup>;此外, TNF受体超家族成员5、B细胞活化因子受体、淋巴毒素- $\beta$ 受体也可激活NF- $\kappa$ B,该功能依赖NF- $\kappa$ B诱导的激酶(NF- $\kappa$ B-inducing kinase, NIK)稳定和IKK $\alpha$ 活化<sup>[17]</sup>。在化疗所致周围神经病变中, NF- $\kappa$ B信号通路被激活,促进IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子产生,进而引起神经病变<sup>[18]</sup>。

1.2 中药调控NF- $\kappa$ B信号通路干预化疗所致周围神经病变 柚皮素能抑制脊髓p-NF- $\kappa$ B表达及神经胶质细胞活化,减轻紫杉醇诱导神经痛<sup>[19]</sup>。薯蓣皂苷元<sup>[20]</sup>、姜黄素<sup>[21]</sup>、大黄素<sup>[22]</sup>能抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等水平,对抗奥沙利铂所致神经病变。此外,大黄素还可降低环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达<sup>[22]</sup>。对于长春新碱所致的神经损伤,左旋紫堇达明能阻断NF- $\kappa$ B依赖的趋化因子(C-X-C基序)配体1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)/趋化因子(C-X-C基序)受体2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)轴发挥镇痛抗炎作用<sup>[23]</sup>;葛根素能抑制NF- $\kappa$ B活化并协同调控转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )/果蝇母本抗生存因子蛋白(small mother against decapentaplegic, Samd)信号通路,改善微循环与神经炎症<sup>[24]</sup>;桑黄素能降低NF- $\kappa$ B p65表达,调节小胶质细胞极化,改善痛觉过敏<sup>[25]</sup>,其还可降低IL-6水平,抑制神经元过度兴奋<sup>[26]</sup>;雷公藤红素能抑制NF- $\kappa$ B信号通路减轻星形胶质细胞介导的炎症和凋亡,缓解神经痛<sup>[27]</sup>。

四味健步汤能抑制紫杉醇化疗小鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中NF- $\kappa$ B、细胞外信号调节激酶(extracellular-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化,降低IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,减轻痛觉过敏<sup>[28]</sup>。黄芪桂枝五物汤能抑制紫杉醇神经病变大鼠Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid

differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B信号轴,并激活PI3K/Akt/Nrf2/血红素氧化酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)信号通路;在奥沙利铂神经病变大鼠中还能抑制MAPK信号通路及下游蛋白NF- $\kappa$ B表达,表现出抗炎、抗氧化、镇痛作用<sup>[29-30]</sup>。

综上所述,中药通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活,降低炎症因子水平并减轻氧化应激,进而缓解化疗所致周围神经病变。

## 2 MAPK 信号通路

2.1 MAPK信号通路与化疗所致周围神经病变 MAPK信号通路是高度保守的信号转导级联系统,调控细胞生长、分化、凋亡等重要生命活动<sup>[31-33]</sup>。该信号通路主要包括ERK1/2、JNK、p38、ERK5共4个亚族,参与炎症反应等病理过程<sup>[34]</sup>。在周围神经受损时,MAPK信号通路被激活,产生炎症因子,导致神经病变发生<sup>[35]</sup>。因此,MAPK信号通路已成为干预化疗所致周围神经病变的重要潜在靶点<sup>[36]</sup>。

2.2 中药调控MAPK信号通路干预化疗所致周围神经病变 岩黄连总生物碱能抑制蛋白激酶C(protein kinase C- $\epsilon$ , PKC $\epsilon$ )/p38 MAPK/瞬时受体电位香草醛亚家族1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)信号通路,降低IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等水平,缓解紫杉醇所致神经病变<sup>[37]</sup>。木兰脂素能抑制ERK1/2磷酸化,减轻紫杉醇引起的冷感异常<sup>[38]</sup>。紫檀芪能阻断MAPK信号级联,进一步抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低COX-2等表达,从而逆转奥沙利铂所致神经病变<sup>[39]</sup>。白芍总苷能抑制p38信号通路活化及小胶质细胞焦亡,改善奥沙利铂所致神经痛<sup>[40]</sup>。丹参酮II<sub>A</sub>可抑制长春新碱所致神经痛大鼠脊髓组织p-JNK表达,发挥抗炎作用<sup>[41]</sup>。天麻素能抑制p38 MAPK信号通路,减少炎症因子释放,缓解长春新碱所致神经痛<sup>[42]</sup>。白曼陀罗素可降低TRPV1、嘌呤能受体(purinergic, P2Y)水平及MAPK信号通路蛋白表达,并调节半胱氨天冬氨酸特异蛋白-3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3, Caspase-3)、B细胞淋巴瘤/白血病-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)等凋亡相关蛋白表达,干预神经病变<sup>[43]</sup>。苦参碱能降低长春新碱所致神经病变小鼠模型中肉瘤相关原癌基因c-ras的表达,如Ras、p-Raf原癌基因丝苏氨酸蛋白激酶(Raf proto-oncogene serine,

cRaf)、p-ERK1/2、PI3K、p-Akt、mTOR等蛋白表达,抑制神经元凋亡<sup>[44]</sup>。吴茱萸碱能抑制MAPK信号通路,减轻氧化应激和铁死亡,缓解硼替佐米所致神经毒性<sup>[45]</sup>。

金乌健骨方能抑制p-ERK1/2、p38 MAPK、JNK蛋白表达,导致下游蛋白细胞癌基因c-fos (cellular oncogene fos, c-fos)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)、NF- $\kappa$ B表达降低,缓解奥沙利铂所致神经病变<sup>[46]</sup>。

综上所述,中药通过抑制ERK1/2、JNK、p38 MAPK等蛋白的磷酸化,发挥抗炎、抗氧化作用,进而干预化疗所致周围神经病变。

### 3 Nrf2 信号通路

3.1 Nrf2 信号通路与化疗所致周围神经病变 Nrf2是调控氧化应激的关键转录因子。在稳态条件下,与胞质蛋白Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合并发生泛素化降解;在氧化应激状态下,与Keap1解离后入核,以二聚体形式激活HO-1表达<sup>[47-48]</sup>。神经损伤导致活性氧的产生,加剧炎症反应,促使细胞死亡<sup>[49]</sup>。Nrf2信号通路能升高谷胱甘肽的水平,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,有效缓解活性氧介导的细胞损伤,预防化疗所致周围神经病变的发生<sup>[50]</sup>。

3.2 中药调控Nrf2信号通路干预化疗所致周围神经病变 黄豆苷元能升高Nrf2、HO-1表达,降低TRPV1、P2Y表达,发挥抗炎与抗氧化作用,改善紫杉醇所致神经痛<sup>[51]</sup>。刺芒柄花素能激活Nrf2表达,激活奥沙利铂代谢酶,改善线粒体功能并抑制神经细胞凋亡<sup>[52]</sup>。葛根素能促进Nrf2、谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)介导的抗氧化反应,降低MDA水平,缓解奥沙利铂所致神经病变<sup>[53]</sup>。姜黄素除了激活Nrf2/GPX4抗氧化信号通路外,还可抑制NLRP3炎性小体;此外,可降低糖原合成酶激酶-3 $\beta$ 的活性,协同减轻奥沙利铂所致神经痛<sup>[54]</sup>。在长春新碱所致神经病变模型中,筋骨草酯素I能激活Nrf2/HO-1信号通路并抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低COX-2及凋亡相关蛋白Bax、Caspase-3表达,发挥抗炎、抗氧化及抗凋亡效应<sup>[55]</sup>。此外,左旋紫堇达明通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制连接蛋白Cx43表达,减轻长春新碱所致痛觉过敏<sup>[56]</sup>。

黄芪五物汤加减方可升高紫杉醇诱导的神经病

变大鼠DRG中Nrf2、HO-1表达,降低Keap1表达,发挥抗氧化作用,减轻神经病变<sup>[57]</sup>。

综上所述,中药可以通过激活Nrf2信号通路,抑制化疗所致周围神经病变过程中的氧化反应,减轻神经炎症。

### 4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

4.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与化疗所致周围神经病变 PI3K/Akt/mTOR信号通路在神经系统中发挥关键作用,是调控细胞生存、增殖、代谢的核心信号通路<sup>[58-59]</sup>。该信号通路通过PI3K-PIP3-Akt级联反应传递信号,其中磷酸酶与张力蛋白同源物基因通过降解PIP3实施重要负向调控<sup>[60-62]</sup>。Akt通过抑制结节性硬化症蛋白复合体激活雷帕霉素复合物1 (mTOR complex 1, mTORC1),促进蛋白合成并抑制其自噬<sup>[63]</sup>。此外,Akt也可通过IKK信号模块间接激活mTOR<sup>[64]</sup>。在化疗所致周围神经病变中,该信号通路扮演双重角色,一方面适度激活Akt、mTOR,发挥神经保护作用,促进神经元存活与轴突修复<sup>[65-66]</sup>;另一方面mTORC1的持续激活又可能通过增强突触传递导致中枢敏化,促进神经病理性疼痛<sup>[67]</sup>。因此,对该信号通路进行灵活调控是化疗所致周围神经病变防治的潜在策略。

4.2 中药调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预化疗所致周围神经病变 白藜芦醇激活PI3K/Akt信号通路减轻线粒体损伤的同时,通过激活沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活剂1 $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC1 $\alpha$ )信号通路减少细胞凋亡,减轻紫杉醇所致神经痛<sup>[68-69]</sup>。在长春新碱所致神经痛小鼠模型中,苦参碱能抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低PI3K、p-Akt、p-mTOR表达及其下游底物p-p70核糖体蛋白S6激酶(70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)活性,降低Bax表达,升高Bcl-2表达,缓解神经痛<sup>[70]</sup>。青蒿素能抑制mTOR信号通路,逆转硼替佐米引起的施万细胞溶酶体功能障碍,改善神经病变<sup>[71]</sup>。

桃红四物汤通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,激活施万细胞自噬,促进紫杉醇所致神经损伤修复<sup>[72]</sup>。和血通痹方通过激活PI3K/Akt信号通路及其下游Bcl-2表达,抑制细胞凋亡,缓解奥沙利铂所致神经病变<sup>[73]</sup>。桂枝茯苓胶囊通过抑制mTOR信号通路,促进自噬相关标志物表达,减轻硼替佐米所致神经病变<sup>[74-75]</sup>。

综上所述，中药干预化疗所致周围神经病变时可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，减轻神经损伤。

### 5 NLRP3 信号通路

5.1 NLRP3 信号通路与化疗所致周围神经病变 NLRP3炎症小体是先天免疫系统中的关键多蛋白复合物，由 NLRP3、转接蛋白凋亡斑点蛋白及效应蛋白 Caspase-1 共同构成<sup>[76-77]</sup>。其活化分 2 个阶段，其中启动阶段接受危险信号，组装阶段形成活性复合物。活化的 Caspase-1 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 成熟，并通过切割焦孔 D (gasdermin D, GSDMD) 蛋白诱发细胞焦亡<sup>[78]</sup>。当疾病发生时，炎症反应加剧周围神经损伤，激活 NLRP3 信号通路<sup>[79]</sup>。

5.2 中药调控 NLRP3 信号通路干预化疗所致周围神经病变 没食子酸可降低紫杉醇引起的 DRG 神经元中 NLRP3、Caspase-1 表达并减少 IL-1 $\beta$  的释放，减轻神经炎症<sup>[80]</sup>。石蒜碱可抑制 COX-2 表达，降低奥沙利铂神经病变模型小鼠脊髓组织 NLRP3、Caspase-1 表达，减轻脊髓炎症，改善神经病变<sup>[81]</sup>。综上所述，中药通过抑制 NLRP3 信号通路，改善神经炎症。

### 6 中药调控其他信号通路干预化疗所致周围神经病变

淫羊藿苷能激活 SIRT1 信号通路，抑制 NF- $\kappa$ B p65 活化及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等水平，发挥抗炎和抗氧化作用，改善紫杉醇所致神经痛<sup>[82]</sup>。槲皮素通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路，降低 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达，减少炎症因子释放，缓解紫杉醇所致神经痛<sup>[83]</sup>。草乌甲素通过抑制非受体型蛋白酪氨酸激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3) 信号通路，降低电压门控钠离子通道 1.6 蛋白表达，减轻奥沙利铂所致神经痛<sup>[84]</sup>。天麻素能抑制 Notch 信号通路及其下游分子，减少小胶质细胞活化及炎症因子释放，缓解长春新碱所致神经痛<sup>[85]</sup>。

芍药甘草汤通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路及 TRPV1 过度表达，改善紫杉醇所致神经病变<sup>[86]</sup>。

综上所述，中药通过多通路、多靶点发挥抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用，在防治化疗所致周围神经病变方面展现出独特优势，见图 1。其作用机制及研究靶点总结见表 1~2。

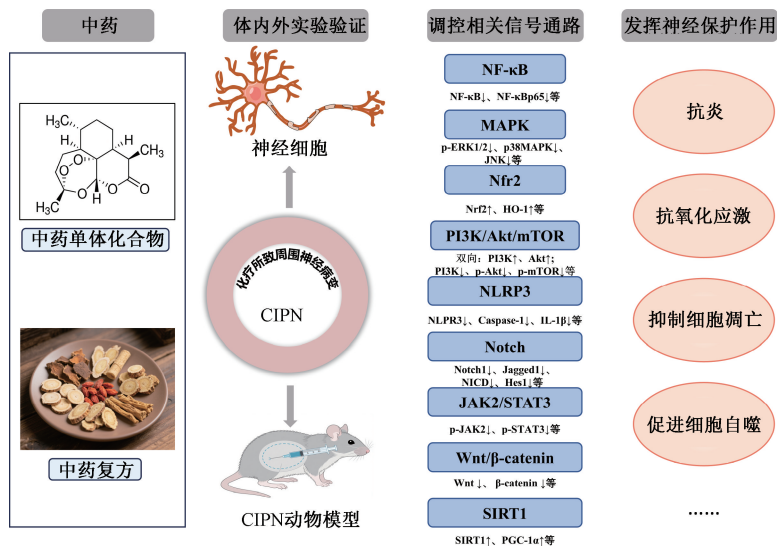


图 1 中药调控化疗所致周围神经病变相关信号通路发挥神经保护作用

表 1 中药单体及提取物干预化疗所致周围神经病变的作用机制

中药单体及提取物	化疗药物	研究对象	剂量	作用途径	信号通路	调控机制	文献
柚皮素	紫杉醇	ICR 小鼠	0.1, 0.4, 2 mg/mL	p-NF- $\kappa$ B 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	镇痛	[19]
薯蓣皂苷元	奥沙利铂	C57BL/6 小鼠、PC12 细胞	30 mg/kg; 5 $\mu$ mol/L	TLR4, MyD88, p-NF- $\kappa$ B p65 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[20]
姜黄素	奥沙利铂	SD 大鼠	12.5, 25, 50 mg/kg	NF- $\kappa$ B 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[21]
大黄素	奥沙利铂	SD 大鼠、大鼠胶质母细胞瘤 C6 细胞	1 mg/kg; 1 $\mu$ mol/L	NF- $\kappa$ B 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[22]
左旋紫堇达明	长春新碱	ICR 小鼠、原代星形胶质细胞/神经元细胞	5, 10, 20 mg/kg; 3, 10, 30 $\mu$ mol/L	p-NF- $\kappa$ B 表达降低	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	抗炎	[23]

续表 1

中药单体及提取物	化疗药物	研究对象	剂量	作用途径	信号通路	调控机制	文献
葛根素	长春新碱	SD 大鼠	25, 50 mg/kg	p-NF-κB p65、NF-κB p65 表达降低, p-Smad2、p-Smad3、TGF-β 表达升高	抑制 NF-κB 信号通路, 激活 TGF-β/Smad 信号通路	抗炎	[24]
桑黄素	长春新碱	SD 大鼠	100 mg/kg	NF-κB、p-NF-κB 表达降低	抑制 NF-κB 信号通路	抗炎	[25]
桑黄素	长春新碱	SD 大鼠	25, 50, 100 mg/kg	NF-κB p65 表达降低	抑制 NF-κB 信号通路	抗炎	[26]
雷公藤红素	长春新碱	ICR 小鼠	0.5、1.0、2.0 mg/kg	p-NF-κB p65、pCaMK II 表达降低	抑制 NF-κB 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[27]
岩黄连总生物碱	紫杉醇	SD 大鼠、原代 DRG 神经元	30、120 mg/kg; 25、50 μg/mL	PKCε、p-p38 MAPK、TRPV1、PGE2 表达降低	抑制 PKCε/p38 MAPK/TRPV1 信号通路	抗炎	[37]
木兰脂素	紫杉醇	C57/BL6J 小鼠	0.1、1、10 mg/kg	p-ERK1/2 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗炎	[38]
紫檀芪	奥沙利铂	Wistar 大鼠	40 mg/kg	p-p38 MAPK、p-JNK、p-ERK1/2 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗炎、抗氧化应激、抗凋亡	[39]
白芍总甙	奥沙利铂	SD 大鼠、BV2 细胞	90、180 mg/kg; 12.5、25、50、100 μmol/L	p-p38 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抑制细胞焦亡	[40]
丹参酮 II A	长春新碱	SD 大鼠	20 mg/kg	p-JNK 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗炎	[41]
天麻素	长春新碱	SD 大鼠	60、120 mg/kg	p-p38 表达降低	抑制 p38/MAPK 信号通路	抗炎	[42]
白曼陀罗素	长春新碱	BALB/c 小鼠、PC12 细胞系	0.1、1 mg/kg; 1、10、50、100 μmol/L	ERK、JNK、p38 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[43]
苦参碱	长春新碱	ICR 小鼠	15、30、60 mg/kg	Ras、p-c-Raf、p-ERK1/2、PI3K、p-Akt、mTOR 表达降低	抑制 Raf/ERK1/2、PI3K/Akt/mTOR 信号通路	抑制神经凋亡	[44]
吴茱萸碱	硼替佐米	大鼠 DRG/RSC96 细胞	2.5、5、10、20 μmol/L	p-p38、p-JNK 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗氧化应激、抑制铁死亡	[45]
大豆苷元	紫杉醇	BALB/c 小鼠	0.1、1、10 mg/kg	Nrf2、HO-1 表达升高, Keap1 表达降低	激活 Nrf2 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[51]
刺芒柄花素	奥沙利铂	C57BL/6 小鼠、ND7/23 神经元细胞	10 mg/kg; 0.1、1、10、25 μmol/L	Nrf2、GSTP1 表达升高	激活 Nrf2 信号通路	抗氧化应激、线粒体稳态	[52]
葛根素	奥沙利铂	C57BL/6J 小鼠	10 mg/kg	Nrf2、GPX4 表达升高	激活 Nrf2 信号通路	抗氧化应激、抗炎	[53]
姜黄素	奥沙利铂	C57BL/6J 小鼠	10 mg/kg	Nrf2、GPX4 表达升高	激活 Nrf2 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[54]
筋骨草酯素 I	长春新碱	白化小鼠、PC12 细胞	1、5 mg/kg; 1、10、50、100 μmol/L	Nrf2、HO-1 表达升高, Keap1、NF-κB 表达降低	激活 Nrf2 信号通路, 抑制 NF-κB 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[55]
左旋紫堇达明	长春新碱	ICR 小鼠、原代星形胶质细胞	5、10、20 mg/kg; 3、10、30 μmol/L	Nrf2、HO-1 表达升高	激活 Nrf2 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[56]
白藜芦醇	紫杉醇	SD 大鼠	40 mg/kg	p-Akt、SIRT1、PGC1α 表达升高	激活 PI3K/Akt、SIRT1/PGC1α 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[68-69]
苦参碱	长春新碱	ICR 小鼠	15、30、60 mg/kg	PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K 表达降低	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	镇痛	[70]
青蒿素	硼替佐米	C57BL/6 小鼠、RSC96 细胞	5、20 mg/kg; 0.1、1、10 μmol/L	p-mTOR、p-p70S6K 表达降低	抑制 mTOR 信号通路	逆转溶酶体功能障碍	[71]
没食子酸	紫杉醇	C57BL/6J 小鼠、原代 DRG 神经元	25、50、100 mg/kg; 6、12、24 μmol/L	NLPR3、Caspase-1、IL-1β 表达降低	抑制 NLRP3 信号通路	抗炎	[80]
石蒜碱	奥沙利铂	C57BL/6 小鼠	1 mg/kg	NLPR3、Caspase-1、IL-1β 表达降低	抑制 NLRP3 信号通路	抗炎	[81]
淫羊藿苷	紫杉醇	SD 大鼠	25、50、100 mg/kg	SIRT1 表达升高, p-NF-κB p65 表达降低	激活 SIRT1 信号通路	抗炎	[82]
槲皮素	紫杉醇	SD 大鼠	30、50、100 mg/kg	Wnt3α、β-catenin 表达降低	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路	抗炎	[83]
草乌甲素	奥沙利铂	Wistar 大鼠	0.04、0.12、0.36 mg/kg	p-JAK2、p-STAT3 表达降低	抑制 JAK2/STAT3 信号通路	降低神经元兴奋性	[84]
天麻素	长春新碱	SD 大鼠	60、120 mg/kg	Notch1、Jagged1、NICD、Hes1 表达降低	抑制 Notch 信号通路	抗炎	[85]

表2 中药复方干预化疗所致周围神经病变的作用机制

中药复方	药物组成	化疗药物	研究对象	剂量	作用途径	信号通路	调控机制	文献
四味健步汤	石斛、赤芍、怀牛膝、丹参	紫杉醇	C57BL/6 小鼠	5、10 g/kg	NF-κB、p-ERK1/2、p-JNK 表达降低	抑制 NF-κB、MAPK 信号通路	抗炎	[28]
黄芪桂枝五物汤	黄芪、桂枝、芍药、大枣、生姜	紫杉醇	Wistar 大鼠	20 g/kg	TLR4、MyD88、IKKα、p-NF-κB 表达降低，PI3K、p-Akt、Nrf2、HO-1 表达升高	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路，激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路	抗炎、抗氧化应激	[29]
黄芪桂枝五物汤	黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣	奥沙利铂	SD 大鼠	0.3 g/mL (外用)	ERK1/2、p38、JNK、c-fos、CREB、NF-κB 表达降低	抑制 NF-κB、MAPK 信号通路	抗炎	[30]
金乌健骨方	金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、小花青风藤、三七、姜黄、芍药、甘草	奥沙利铂	SD 大鼠	24 g/kg	p-ERK1/2、p38 MAPK、JNK、c-fos、CREB 表达降低	抑制 MAPK 信号通路	抗炎	[46]
黄芪桂枝五物汤加减方	黄芪、桂枝、芍药、当归、川芎、鸡血藤、豨莶草、威灵仙、菟丝子、秦艽、生甘草	紫杉醇	SD 大鼠	20 g/kg	Nrf2、HO-1 表达升高，Keap1 表达降低	激活 Nrf2 信号通路	抗氧化应激	[57]
桃红四物汤	熟地黄、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花	紫杉醇	SD 大鼠	10、20 g/kg	PI3K、Akt、mTOR 表达降低	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	促进细胞自噬	[72]
和血通痹方	川乌、桂枝、细辛、川木通、白芷	奥沙利铂	SD 大鼠	4.25、8.5、17、34 g/L (外用)	PI3K、Akt1、Akt3 表达升高	激活 PI3K/Akt 信号通路	促进神经修复	[73]
桂枝茯苓胶囊	桂枝、茯苓、牡丹皮、芍药、桃仁	硼替佐米	C57BL/6 小鼠、PC12 细胞	210、420、840 mg/kg; 10%、20%、40% 含药血清	p62、mTOR 表达降低	抑制 mTOR 信号通路	促进细胞自噬	[74]
桂枝茯苓胶囊	桂枝、茯苓、牡丹皮、芍药、桃仁	硼替佐米	C57BL/6 小鼠、PC12 细胞	420 mg/kg; 20% 含药血清	mTOR、IL-6 表达降低	抑制 mTOR 信号通路	促进细胞自噬	[75]
芍药甘草汤	芍药、甘草	紫杉醇	SD 大鼠	3.6 g/kg	TLR4、MyD88、TRPV1 表达降低	抑制 TLR4/MyD88 信号通路	镇痛	[86]

7 结语与展望

信号通路在化疗所致周围神经病变发生过程中存在广泛交互作用，见图2。TGF-β 信号通路通过 Smad2/3 磷酸化抑制 NF-κB 信号通路，PI3K/Akt

信号通路既可调控 NF-κB 信号通路又能激活 Nrf2 信号通路，而 NLRP3 炎症小体受 NF-κB 正向调控。研究表明，中药通过多靶点特性协同调控这一网络，如葛根素能抑制 NF-κB 信号通路并激活

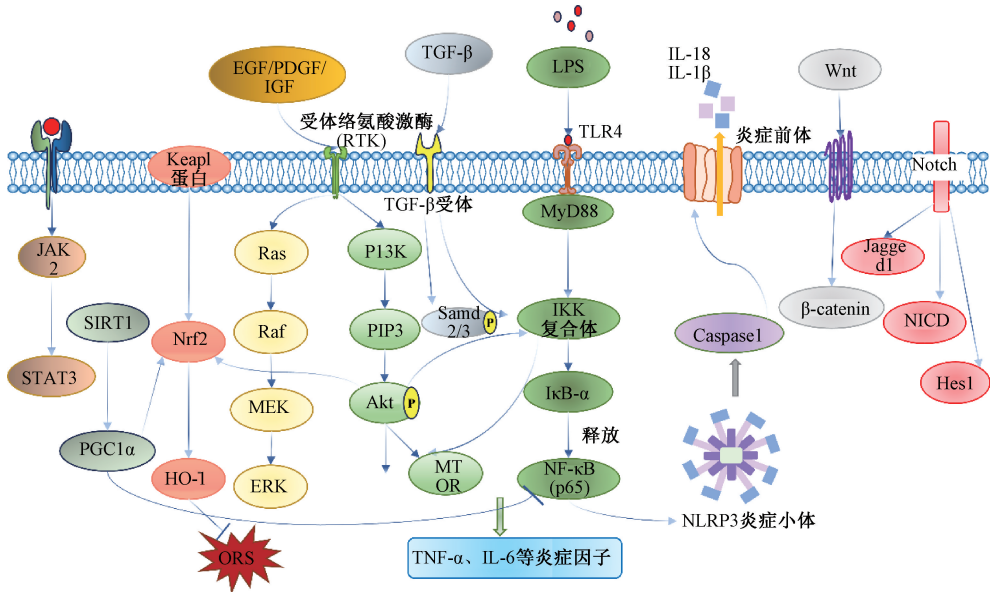


图2 化疗所致周围神经病变各信号通路之间的机制关系

TGF- $\beta$ /Smad 信号通路; 筋骨草脂素 I 能协同调控 Nrf2、NF- $\kappa$ B 信号通路; 黄芪桂枝五物汤通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 与 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路发挥抗炎抗氧化作用。这种多信号通路协同调控机制体现了中药干预的独特优势。

然而, 该疾病研究领域仍存在若干关键问题有待探讨。首先, 中药化学成分复杂, 其具体活性成分及作用机制尚未完全明确。现有研究多基于经验方, 不同组方在成分与配比上差异较大, 导致实验可重复性不高, 机制阐释的科学严谨性仍需加强。其次, 在机制研究层面, 对核心信号通路上下游网络及其交叉调控的解析尚不深入, 且目前以基础实验为主, 缺乏高质量、大样本的临床研究支持, 尤其是多中心随机对照试验证据不足。此外, 动物实验设计存在干预周期偏短、中药生物利用度不明确等问题, 限制了结果向临床的转化。今后的研究有必要深入探讨针对化疗所致周围神经病变的多信号通路及多靶点协同干预策略, 强调以临床应用为目标, 从而提升其转化潜力。应推动开展大规模、多中心、高质量的临床试验, 并结合长期随访工作, 以全面评估中药干预的远期效果与安全性。同时, 基于中药特点系统构建复方, 借助多信号通路、多靶点的协同作用提升疗效。通过解析相关信号通路阐明中药的作用机制, 为临床实践及药物研发提供科学依据。

#### 参考文献:

[ 1 ] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.

[ 2 ] Farooq M Z, Aqeel S B, Lingamaneni P, et al. Association of immune checkpoint inhibitors with neurologic adverse events: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(4): e227722.

[ 3 ] Mizrahi D, Park S B, Li T, et al. Hemoglobin, body mass index, and age as risk factors for paclitaxel- and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e2036695.

[ 4 ] Wright F, Kober K M, Cooper B A, et al. Higher levels of stress and different coping strategies are associated with greater morning and evening fatigue severity in oncology patients receiving chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(10): 4697-4706.

[ 5 ] Loprinzi C L, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3325-3348.

[ 6 ] Finnerup N B, Attal N, Haroutounian S, et al.

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162-173.

[ 7 ] Avallone A, Bimonte S, Cardone C, et al. Pathophysiology and therapeutic perspectives for chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(10): 4667-4678.

[ 8 ] 中国中西医结合疼痛学会, 中国抗癌协会中西医结合专业委员会, 中国中医药研究促进会. 化疗所致周围神经病理性疼痛中西医诊治专家共识[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(23): 1761-1767; 1779.

[ 9 ] 世界中医药学会联合会肿瘤精准医学专业委员会, 霍介格. 化疗药物导致的周围神经病变中西医结合防治专家共识[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(6): 521-530.

[ 10 ] Clavo B, Canovas-Molina A, Federico M, et al. Ozone treatment in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of rationale and research directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(14): 2278.

[ 11 ] Gu H B, Wang C Y, Li J J, et al. High mobility group box-1-toll-like receptor 4-phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-mediated generation of matrix metalloproteinase-9 in the dorsal root ganglion promotes chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(10): 2810-2821.

[ 12 ] Huang X L, Deng J, Xu T, et al. Downregulation of metallothionein-2 contributes to oxaliplatin-induced neuropathic pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 91.

[ 13 ] Lin T T, Hu L, Hu F, et al. NET-triggered NLRP3 activation and IL18 release drive oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1542-1558.

[ 14 ] Krishna S S, Shaji N, Kumar N V, et al. Emerging targets and translational challenges in treating paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 833.

[ 15 ] Zhang T, Ding C B, Chen H F, et al. m<sup>6</sup>A mRNA modification maintains colonic epithelial cell homeostasis via NF- $\kappa$ B-mediated antiapoptotic pathway[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(12): eabl5723.

[ 16 ] Mao H M, Zhao X C, Sun S C. NF- $\kappa$ B in inflammation and cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(8): 811-839.

[ 17 ] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.

[ 18 ] Hammad A S A, Sayed-Ahmed M M, Abdel Hafez S M N, et al. Trimetazidine alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy through modulation of TLR4/p38/NF- $\kappa$ B and klotho protein expression[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 376: 110446.

[ 19 ] 陈晴歌. 柚皮素衍生物在紫杉醇诱导的神经病理性疼痛中的作用及机制研究[D]. 合肥: 皖南医学院, 2022.

[ 20 ] Man S L, Xie L, Liu X S, et al. Diosgenin relieves oxaliplatin-induced pain by affecting TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory signaling and the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2023, 14(1): 516-524.

[ 21 ] Zhang X, Guan Z B, Wang X W, et al. Curcumin alleviates

- oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain through inhibiting oxidative stress-mediated activation of NF- $\kappa$ B and mitigating inflammation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(2): 348-355.
- [22] Yang H Y, Wu J, Lu H, *et al.* Emodin suppresses oxaliplatin-induced neuropathic pain by inhibiting COX2/NF- $\kappa$ B mediated spinal inflammation[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(1): e23229.
- [23] Zhou L, Hu Y H, Li C Y, *et al.* Levo-corydalmine alleviates vincristine-induced neuropathic pain in mice by inhibiting an NF-kappa B-dependent CXCL1/CXCR2 signaling pathway[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 34-47.
- [24] Xie H T, Chen Y Y, Du K R, *et al.* Puerarin alleviates vincristine-induced neuropathic pain and neuroinflammation via inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and activation of the TGF- $\beta$ /Smad pathway in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89 (Pt B): 107060.
- [25] Shao Y, Chen Y F, Lan X, *et al.* Morin regulates M1/M2 microglial polarization via NF- $\kappa$ B p65 to alleviate vincristine-induced neuropathic pain[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3143-3156.
- [26] Jiang K, Shi J S, Shi J. Morin alleviates vincristine-induced neuropathic pain via nerve protective effect and inhibition of NF- $\kappa$ B pathway in rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(6): 799-808.
- [27] Li G Z, Xu J, Li Y M, *et al.* Celastrol ameliorates vincristine-induced neuropathic pain by inhibiting spinal astrocyte hyperactivation-mediated inflammation, oxidative stress, and apoptosis[J/OL]. *Curr Neuropharmacol*, 2025: 1-10 (2025-05-14) [2025-10-08]. <https://doi.org/10.2174/011570159X385690250509050208>.
- [28] Suo J S, Wang M, Zhang P, *et al.* Siwei Jianbu Decoction improves painful paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mouse model by modulating the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. *Regen Med Res*, 2020, 8: 2.
- [29] Lv Z M, Shen J Y, Gao X J, *et al.* Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu Decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 76.
- [30] Li M Z, Li Z, Ma X D, *et al.* Huangqi Guizhi Wuwu Decoction can prevent and treat oxaliplatin-induced neuropathic pain by TNF $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /IL-6/MAPK/NF-kB pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(12): 5013-5022.
- [31] Ronkina N, Gaestel M. MAPK-activated protein kinases: Servant or partner? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 505-540.
- [32] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 607-632.
- [33] Louati K, Maalej A, Kolsi F, *et al.* Differential proteome profiling analysis under pesticide stress by the use of a nano-UHPLC-MS/MS untargeted proteomic-based approach on a 3D-developed neurospheroid model; Identification of protein interactions, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets in human IDH mutant high-grade gliomas[J]. *J Proteome Res*, 2023, 22(11): 3534-3558.
- [34] Lin F X, Gu H Y, He W. MAPK signaling pathway in spinal cord injury: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Exp Neurol*, 2025, 383: 115043.
- [35] Le K, Soth M J, CROSS J B, *et al.* Discovery of IACS-52825, a potent and selective DLK inhibitor for treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(14): 9954-9971.
- [36] Tsubaki M, Takeda T, Matsumoto M, *et al.* Trametinib suppresses chemotherapy-induced cold and mechanical allodynia via inhibition of extracellular-regulated protein kinase 1/2 activation[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(7): 1239-1248.
- [37] Xue C, Liu S X, Hu J, *et al.* Corydalis saxicola Bunting total alkaloids attenuate paclitaxel-induced peripheral neuropathy through PKCepsilon/p38 MAPK/TRPV1 signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 58.
- [38] Kim N, Chung G, Son S R, *et al.* Magnolin inhibits paclitaxel-induced cold allodynia and ERK1/2 activation in mice[J]. *Plants (Basel)*, 2023, 12(12): 2283.
- [39] Abd-Elmawla M A, Abdelalim E, Ahmed K A, *et al.* The neuroprotective effect of pterostilbene on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via its anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-apoptotic effects: Comparative study with celecoxib[J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121364.
- [40] Chen R, Hu J T, Zhang Y, *et al.* Total glucosides of paeony ameliorates chemotherapy-induced neuropathic pain by suppressing microglia pyroptosis through the inhibition of KAT2A-mediated p38 pathway activation and succinylation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31875.
- [41] 付宝军, 姜静静, 黄玉琼, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对长春新碱诱导神经病理痛大鼠痛觉过敏的影响及其机制[J]. *河北医学*, 2020, 26(7): 1057-1062.
- [42] Qin B J, Luo N, Li Y X, *et al.* Protective effect of gastrodin on peripheral neuropathy induced by anti-tumor treatment with vincristine in rat models[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2021, 44(1): 84-91.
- [43] Khan A, Shal B, Khan A U, *et al.* Suppression of TRPV1/TRPM8/P2Y nociceptors by withametelin via downregulating MAPK signaling in mouse model of vincristine-induced neuropathic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6084.
- [44] Zhu C H, Zhang M T, Gong S S, *et al.* Identification of matrine as a kirsten rats arcomaviral oncogene homolog inhibitor alleviating chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155841.
- [45] Tang Y L, Gu W Y, Cheng L L. Evodiamine attenuates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting the MAPK signaling to improve bortezomib-induced peripheral neurotoxicity[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(3): 1556-1566.
- [46] 唐松江, 陈荣, 张洋, 等. 基于 ERK/P38MAPK 信号通

- 路研究苗药金乌健骨方防治奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(2): 242-246.
- [47] Kryszczuk M, Kowalczyk O. Significance of NRF2 in physiological and pathological conditions an comprehensive review[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730: 109417.
- [48] Xiao C L, Lai H T, Zhou J J, et al. Nrf2 signaling pathway: Focus on oxidative stress in spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(2): 2230-2249.
- [49] Foster B K, Kliebe V, Elnaham H F, et al. Compounds with dual glutaminase inhibition and Nrf2 activation activities enhance morphine analgesia and reduce pain sensitization in chemotherapy-induced peripheral neuropathy mouse model[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2025, 392(6): 103583.
- [50] Sun H, Guo X, Wang Z T, et al. Alphalipoic acid prevents oxidative stress and peripheral neuropathy in nab-paclitaxel-treated rats through the Nrf2 signalling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3142732.
- [51] Zafar S, Luo Y, Zhang L, et al. Daidzein attenuated paclitaxel-induced neuropathic pain via the down-regulation of TRPV1/P2Y and up-regulation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1977-1992.
- [52] Fang Y, Ye J, Zhao B, et al. Formononetin ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via the KEAP1-NRF2-GSTP1 axis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101677.
- [53] Dai C Q, Zhen F S, Yu L Z, et al. Puerarin alleviates oxaliplatin-induced neuropathic pain by promoting Nrf2/GPX4-mediated antioxidative response[J]. *PLoS One*, 2024, 19(8): e0308872.
- [54] Zhang M W, Sun X, Xu Y W, et al. Curcumin relieves oxaliplatin-induced neuropathic pain via reducing inflammation and activating antioxidant response[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(6): 872-882.
- [55] Khan A, Shal B, Ullah Khan A, et al. Neuroprotective mechanism of ajugarin-I against vincristine-induced neuropathic pain via regulation of Nrf2/NF- $\kappa$ B and Bcl2 signalling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110046.
- [56] Zhou L, Ao L Y, Yan Y Y, et al. Levo-corydalmine attenuates vincristine-induced neuropathic pain in mice by upregulating the Nrf2/HO-1/CO pathway to inhibit connexin 43 expression[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1): 340-355.
- [57] 李尚朋, 齐 婧, 吴少锋, 等. 黄芪桂枝五物汤加减方对紫杉醇所致周围神经病变的保护作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(6): 745-751.
- [58] Wang W, Han D, Cai Q B, et al. MAPK4 promotes triple negative breast cancer growth and reduces tumor sensitivity to PI3K blockade[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 245.
- [59] Guo N N, Wang X, Xu M R, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300.
- [60] Lv S C, Yuan P, Lu C M, et al. QiShenYiQi Pill activates autophagy to attenuate reactive myocardial fibrosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5525-5538.
- [61] Zhang F, Icyuz M, Liu Z H, et al. Insulin sensitivity in long-lived growth hormone-releasing hormone knockout mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18033-18051.
- [62] Kumari R, Ray A G, Mukherjee D, et al. Downregulation of PTEN promotes autophagy via concurrent reduction in apoptosis in cardiac hypertrophy in PPAR  $\alpha^{-/-}$  mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 798639.
- [63] Kalailingam P, Tan H B, Pan J Y, et al. Overexpression of CDC42SE1 in A431 cells reduced cell proliferation by inhibiting the Akt pathway[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 117.
- [64] Yang W, Yang L F, Song Z Q, et al. PRAS40 alleviates neurotoxic prion peptide-induced apoptosis via mTOR-AKT signaling[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(5): 416-427.
- [65] Chen X L, Zhang J B, Xia L, et al.  $\beta$ -Arrestin-2 attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(2): 2251-2263.
- [66] Adamek P, Heles M, Bhattacharyya A, et al. Dual PI3K $\delta$ / $\gamma$  inhibitor duvelisib prevents development of neuropathic pain in model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(9): 1864-1881.
- [67] Megat S, Ray P R, Moy J K, et al. nociceptor translational profiling reveals the regulator-Rag GTPase complex as a critical generator of neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(3): 393-411.
- [68] Li X N, Yang S H, Wang L, et al. Resveratrol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain by the activation of PI3K/Akt and SIRT1/PGC1 $\alpha$  pathway[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 879-890.
- [69] 陈 欢. 白藜芦醇对紫杉醇诱发神经病理性疼痛的影响: 与 PI3K/Akt 信号通路的关系[D]. 郑州: 河北医科大学, 2018.
- [70] 张梦婷. 苦参碱通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对长春新碱诱导的小鼠神经病理性疼痛的镇痛作用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [71] 吴展勋. 青蒿素改善硼替佐米所致外周神经病变作用及施旺细胞溶酶体相关机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- [72] 韩 滨, 郝晨伟, 董 敏, 等. 桃红四物汤对紫杉醇所致大鼠外周神经损伤的保护作用及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(5): 570-576.
- [73] 冯婧宇. 和血通痹方防治奥沙利铂所致周围神经病变的疗效观察及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [74] Fu J Q, Li Q, Sun R J, et al. Guizhi Fuling capsules can alleviate bortezomib-induced peripheral neuropathy by decreasing interleukin-6 levels to regulate mTOR pathway-induced autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156494.
- [75] 付佳琪, 蔡治国, 孙润洁, 等. 桂枝茯苓胶囊调控 mTOR 自噬通路改善硼替佐米相关周围神经病变的研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(5): 1249-1255.
- [76] Inoue M, Shinohara M L. NLRP3 Inflammasome and MS/EAE [J]. *Autoimmune Dis*, 2013, 2013: 859145.

- [77] Schroder K, Zhou R B, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 296-300.
- [78] Wang H R, Ma L, Su W R, et al. NLRP3 inflammasome in health and disease (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(3): 48.
- [79] Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20201452.
- [80] 陈 阳, 陈佳怡, 朱 静. 没食子酸通过调控 NLRP3 炎症通路缓解紫杉醇所致神经炎症的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(11): 1178-1188.
- [81] 过琛璐, 吴 吉, 杨荷雨, 等. 石蒜碱降低 COX-2/NLRP3 炎症信号缓解小鼠奥沙利铂化疗痛[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 429-433.
- [82] Gui Y L, Zhang J, Chen L, et al. Icarin, a flavonoid with anti-cancer effects, alleviated paclitaxel-induced neuropathic pain in a SIRT1-dependent manner[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 2070394550.
- [83] 严进红, 韩克跃, 夏 杰, 等. 槲皮素减轻紫杉醇致神经病理性大鼠疼痛的作用与机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(12): 2065-2070.
- [84] 刘高丽, 刘 静, 王江栓, 等. 草乌甲素通过 JAK2/STAT3 通路抑制 Nav1.6 表达减轻奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1628-1635.
- [85] 秦冰杰. 大麻素对长春新碱抗肿瘤增强效应及其诱导的神经病理性疼痛抑制作用研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2020.
- [86] Chen Y, Lu R H, Wang Y, et al. Shaoyao Gancao Decoction ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy via suppressing TRPV1 and TLR4 signaling expression in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2067-2081.

## 中药单体通过调控内质网应激抗宫颈癌作用机制研究进展

张丽媛<sup>1</sup>, 郭依琳<sup>1</sup>, 王 璐<sup>1</sup>, 李伯群<sup>1</sup>, 白洋洋<sup>2</sup>, 赵 虎<sup>1\*</sup>

(1. 郑州大学第二附属医院, 河南 郑州 450014; 2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

**摘要:** 宫颈癌是全球女性高发的妇科恶性肿瘤之一, 现有治疗面临放化疗耐药、复发、转移等挑战。内质网应激(ERS)作为细胞应对内质网功能紊乱的应激反应, 在宫颈癌的发生发展中发挥着重要的调控作用。因此, 靶向调控ERS信号通路, 特别是诱导持续性ERS以触发细胞死亡, 已成为抗宫颈癌药物研发的新兴策略。中药单体是中药发挥药理作用的重要活性成分, 除了具有抗肿瘤活性外, 还兼具结构明确、相对毒性较低、多靶点作用等独特优势, 逐渐成为宫颈癌辅助治疗药物的研究热点。目前, 大量研究聚焦于中药单体作用于宫颈癌的基础实验, 但缺乏系统性的梳理与综述。本文旨在全面归纳与评述中药单体通过调控ERS抗宫颈癌的国内外研究, 以期探索宫颈癌治疗新策略及中药新药研发提供理论参考与创新思路。

**关键词:** 中药单体; 宫颈癌; 内质网应激; 凋亡

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)03-0881-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.024

宫颈癌发病率在全球女性恶性肿瘤中居第四位<sup>[1]</sup>。中国国家癌症中心统计数据显示, 2022年中国宫颈癌新发病例约15.57万例, 死亡病例约5.57万例, 其发病率和死亡率分别位居中国女性癌症的第五位和第六位<sup>[2]</sup>。晚期宫颈癌患者放化疗耐药、不良反应多等问题仍是临床面临的重大挑战<sup>[3]</sup>。近年研究发现, 调控内质网应激

(endoplasmic reticulum stress, ERS)在抑制宫颈癌发生发展、缓解宫颈癌放化疗耐药中具有重要意义<sup>[4-5]</sup>, 因此靶向调控ERS有望成为新的宫颈癌治疗方法。中药单体是指从中药中分离纯化得到的单一活性成分, 是中药现代化研究的重要方向。其不仅具有确切的抗肿瘤效应, 还具有安全性高、来源广泛、成本低廉等优势, 在癌症防治研究中日益受

**收稿日期:** 2025-11-12

**基金项目:** 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202402063); 河南省高等学校重点科研项目计划(24B320029); 北京科创医学发展基金会项目(KC2023-JX-0288-RM67)

**作者简介:** 张丽媛(2000—), 女, 硕士在读, 从事妇科肿瘤的诊疗研究。E-mail: zhangly0603@163.com

\* **通信作者:** 赵 虎(1977—), 男, 硕士, 主任医师, 从事妇科肿瘤的诊疗研究。E-mail: zxj1204@163.com