

中药活性成分及联用策略调控自噬治疗肺癌研究进展

刘志群¹, 彭富华¹, 唐琍萍¹, 王飞¹, 曹雷鹏¹, 鲁文宏², 李斌^{1*}

1. 江西中医药大学 院士工作站, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004

摘要: 肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因, 其发病率与病死率均居高不下, 严重威胁人类健康。自噬作为细胞内重要的降解与清除机制, 在肺癌发展进程中呈现显著的“双面性”特征——既能够抑制肿瘤的发生与早期发展, 又可在肿瘤进展阶段促进肿瘤细胞存活、抵御外界应激。研究表明, 多种中药活性成分(如穿心莲内酯、黄芩素、大黄素等)可通过调控雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等关键信号通路, 精准调控肺癌细胞自噬水平, 平衡其“双面性”, 在抗肺癌治疗中展现出巨大潜力。此外, 中药活性成分与化疗药物(如吉西他滨、贝伐珠单抗、顺铂等)联用, 可通过抑制肿瘤细胞保护性自噬以减少化疗耐药, 或促进肿瘤细胞自噬性死亡以增强其对药物的敏感性, 进而提升化疗药物的抗肿瘤效力并减轻其不良反应; 与纳米材料联用则可实现中药活性成分的靶向递送, 精准调控自噬通路, 同时提高其生物利用度, 在抗肺癌治疗中展现出良好应用前景。系统综述中药活性成分通过调控自噬发挥抗肺癌作用、协同减弱化疗药物耐药性的相关研究及作用机制, 并探讨纳米材料在中药活性成分调控自噬抗肺癌中的应用前景, 旨在为肺癌综合治疗提供兼具传统医学智慧与现代科学依据的新策略。

关键词: 肺癌; 自噬; 中药活性成分; 化疗耐药; 纳米递药系统

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)05-1829-12

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.030

Research progress on regulation of autophagy by active components of traditional Chinese medicine and combination strategies for treatment of lung cancer

LIU Zhiqun¹, PENG Fuhua¹, TANG Liping¹, WANG Fei¹, CAO Leipeng¹, LU Wenhong², LI Bin¹

1. Academician Workstation, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, with persistently high incidence and mortality rates, posing a serious threat to human health. Autophagy, as an important intracellular degradation and clearance mechanism, exhibits a significant “dual nature” in the development of lung cancer—it can both inhibit tumor occurrence and early development, and promote tumor cell survival and resistance to external stress in the tumor progression stage. Studies have shown that various active components of traditional Chinese medicine (such as andrographolide, baicalein, emodin, etc.) can precisely regulate the autophagy level of lung cancer cells by modulating key signaling pathways such as mammalian target of rapamycin (mTOR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), balancing its “dual nature”, and demonstrating great potential in anti-lung cancer treatment. In addition, the combination of active components of traditional Chinese medicine with chemotherapy drugs (such as gemcitabine, bevacizumab, cisplatin, etc.) can reduce chemotherapy resistance by inhibiting protective autophagy in tumor cells or enhance the sensitivity of tumor cells to drugs by promoting autophagic cell death, thereby enhancing the anti-tumor efficacy of chemotherapy drugs and reducing their adverse reactions; the combination with nanomaterials can achieve targeted delivery of active components of traditional Chinese medicine, precisely regulate autophagy pathways, and simultaneously improve their bioavailability, showing good application prospects in anti-lung cancer treatment. This

收稿日期: 2026-01-16

基金项目: 中央本级重大增减支项目(2060302-2101-11); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2400806); 江西中医药大学博士科研启动基金项目(2024BSZR014)

作者简介: 刘志群(1999—), 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: 2762548478@qq.com

*通信作者: 李斌(1970—), 博士, 教授, 博士生导师, 从事药效物质及作用机制研究。E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn

paper systematically reviews the research and mechanisms of action of active components of traditional Chinese medicine in regulating autophagy to exert anti-lung cancer effects and synergistically reduce chemotherapy drug resistance, and discusses the application prospects of nanomaterials in regulating autophagy by active components of traditional Chinese medicine in anti-lung cancer treatment, aiming to provide new strategies for comprehensive treatment of lung cancer that integrate traditional medical wisdom and modern scientific evidence..

Key words: lung cancer; autophagy; active components of traditional Chinese medicine; synergistic therapy; nanoparticle drug delivery system

近年来,肺癌发病率呈持续攀升态势。2022 年全球新发肺癌病例约 250 万例,占全部恶性肿瘤发病总数的 12.4%;死亡病例约 181.7 万例,占恶性肿瘤总死亡例数的 18.7%,其死亡率高居各类恶性肿瘤首位^[1]。细胞自噬是一类依赖溶酶体途径降解胞内异常蛋白质与受损细胞器的自我消化过程,在维持细胞稳态中发挥关键作用^[2-3];同时,自噬亦可作为先天免疫防御的重要组成部分,参与抵御病原体侵袭^[4]。

细胞自噬在肺癌发生发展进程中呈现典型的双重调控作用,其生物学效应随肿瘤发展阶段不同而显著分化。在肿瘤发生早期,自噬可通过清除错误折叠蛋白、损伤细胞器及活性氧(ROS)等物质,减轻慢性组织损伤,进而抑制肿瘤形成与增殖,发挥抑癌效应;而当肿瘤进展至晚期,在缺氧、营养匮乏等应激微环境下,自噬则可通过降解胞内大分子物质为肿瘤细胞提供代谢底物,维持其存活并介导化疗耐药^[5-6]。鉴于自噬的双重特性及肺癌的疾病特异性,依据肿瘤不同发展阶段及治疗策略对自噬进行精准调控,已成为肺癌靶向治疗领域极具潜力的重要研究方向。

近年来,中药活性成分在肺癌防治领域展现出广阔应用前景。诸多研究证实,中药活性成分可通过调控肺癌自噬相关信号通路,有效抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭^[7],诱导肿瘤细胞凋亡^[8],增强机体抗肿瘤免疫应答^[9],减轻化疗药物不良反应^[10]并逆转肿瘤多药耐药^[11]。值得关注的是,将中药活性成分与纳米载体联用,可实现药物靶向递送,提高肿瘤局部药物浓度与生物相容性,进而优化自噬调控效率,提升抗肿瘤治疗效果^[12]。本文围绕细胞自噬的分子机制、中药活性成分对肺癌自噬的调控作用,以及中药活性成分联合化疗药物或纳米材料干预肺癌的相关机制进行综述,旨在为肺癌临床治疗与新药研发提供新思路与理论参考。

1 肺癌中的自噬

根据底物进入溶酶体的途径不同,自噬主要分为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬(CMA)3类^[2],见图1。巨自噬过程中,细胞在饥饿或其他应激状态下,由内质网、高尔基体或细胞膜等部位来源的膜结构包裹待降解底物形成自噬体,随后自噬体与溶酶体融合并降解其内容物^[13-14]。CMA 则通过胞质蛋白在热休克蛋白 70 的介导下,与溶酶

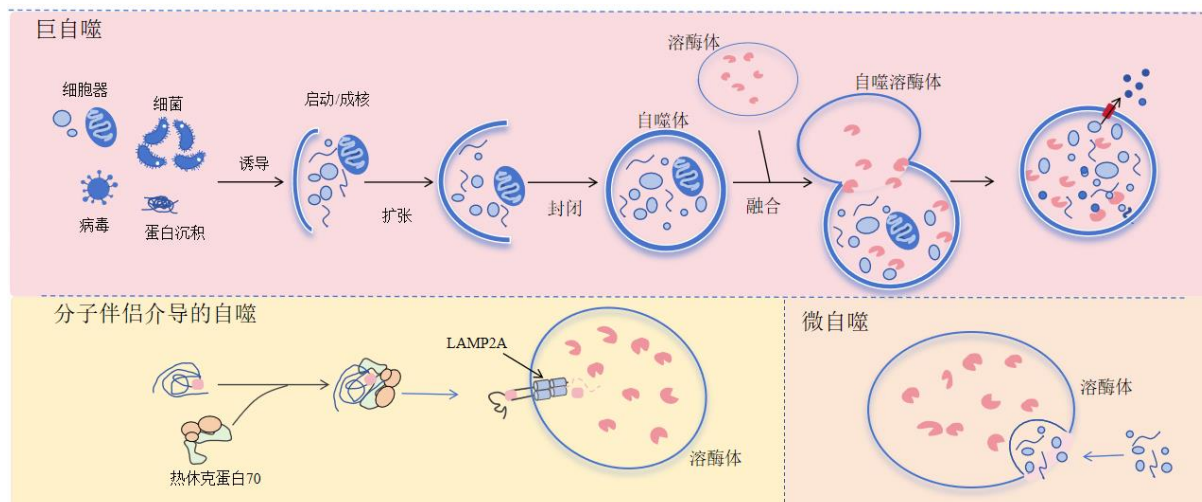


图 1 自噬的分类及过程

Fig. 1 Classification and process of autophagy

体膜受体——溶酶体相关膜蛋白 2A (LAMP2A) 相互识别, 进而被转运至溶酶体内完成降解^[15], 该通路在肺癌中呈高度活化状态, 并与肺癌化疗耐药密切相关^[16]。微自噬通过溶酶体膜直接内陷包裹并降解底物, 在哺乳动物细胞中多表现为非选择性降解^[17]。上述 3 种自噬途径相互协同、功能互补, 共同维持细胞稳态。

2 肺癌中自噬的分子机制

自噬在抗肺癌中的作用机制呈现多维度复杂性。作为细胞内高度保守的代谢调控机制, 自噬通过双层膜结构包裹细胞内受损成分形成自噬体, 后者与溶酶体融合后对包裹物进行降解, 进而回收利用代谢产物。这一过程受营养匮乏、缺氧等外界压力信号调控, 正常生理状态下可通过清除异常蛋白及受损细胞器维持细胞稳态^[18]; 然而, 当肿瘤进展至晚期, 自噬可通过降解细胞内大分子物质及自身内容物, 为肿瘤细胞提供能量供给, 从而维持其存活与增殖。

2.1 自噬的发生机制

自噬的启动依赖于 UNC-51 样激酶 1 (ULK1) 复合物易位至吞噬泡起始位点, 该复合物经去磷酸化作用激活后, 可传递参与营养与能量感知的细胞信号枢纽。其下游的 VPS34 复合物可催化生成自噬膜形成所需的关键脂质信号分子——磷脂酰肌醇 3-磷酸 (PI3P)^[19]。PI3P 进一步招募自噬相关基因 12 (Atg12) 泛素样系统: Atg12 在 Atg7 和 Atg10 的催化作用下, 与 Atg5 共价结合^[20], 进而结合 Atg16 形成 Atg12-Atg5-Atg16 复合体。该复合体可促进 Atg8 转移至底物磷脂酰乙醇胺 (PE) 上, 定位于前自噬体膜并发挥连接酶活性^[21-22], 作为自噬早期标志物, 在自噬膜延伸完成前发生解离^[23]。

与此同时, Atg8 系统同步被激活: 其介导微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 前体经 Atg4 切割后, 形成细胞质可溶性的 LC3-I; 在 Atg7、Atg3 的协同作用下, LC3-I 与 PE 发生脂质化反应, 形成嵌入自噬体内外膜的 LC3-II^[24], 从而驱动自噬体膜的延伸。脂质化的 Atg8 蛋白 (尤其定位于自噬体内、外膜的 LC3-II) 是自噬过程中的关键标志物, 其可通过 LC3 相互作用区识别 p62 等自噬受体, 介导靶底物的靶向降解^[25-26]。最终, 当自噬体成熟时, 其与溶酶体融合形成自噬溶酶体, Atg4 催化 PE 与 Atg8/LC3 解离, 被包裹的物质在溶酶体水解酶的作用下降解为

氨基酸、核苷酸等小分子物质, 随后释放至细胞质中供细胞循环再利用^[27]。

2.2 自噬的调控机制

自噬机制受到一系列复杂信号通路的精密调控, 这些通路作为细胞内部的“感知系统”, 可实时监测细胞的营养状态与能量水平。参与自噬调控的关键信号通路包括 Atg 家族通路、p53 通路、自噬相关蛋白-1 (Beclin1) 通路、ULK1 复合体通路、信号转导及转录激活蛋白 (STAT) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路、mTOR 通路、AMPK 通路、MAPK 通路以及活性氧 (ROS) 通路等。自噬不仅介导细胞内物质的降解与循环利用, 还深度参与免疫应答、细胞周期调控及细胞死亡等关键生物学过程, 与肺癌的发生发展密切相关。

在分子层面, p53 作为自噬调控的关键因子, 可通过抑制 mTOR 通路诱导自噬发生, 并协同调控细胞自噬与凋亡过程^[28]。p62 是一种需通过自噬途径才能降解的蛋白质, 作为重要的选择性自噬受体及自噬活性标志物, 其可通过与泛素链及 LC3 蛋白结合, 引导泛素化底物进入自噬体进行降解, 其表达水平常被用于反映自噬流的活性^[29]。Beclin1 是自噬体形成过程中的核心蛋白, 在 A549 肺癌细胞中, 下调 Beclin1 的表达可显著增加顺铂诱导的细胞凋亡^[30]。STAT 作为细胞质转录因子, 在肺癌细胞的外信号转导、存活及增殖调控中发挥关键作用^[31]。

PI3K/Akt/mTOR 通路是自噬过程中的核心负调控通路, 其过度激活与包括肺癌在内的多种肿瘤的进展密切相关^[32]。Akt 作为 PI3K 的关键下游效应分子, 可激活 mTOR 信号通路^[33]; 反之, 抑制 Akt/mTOR/STAT3 等通路则可有效诱导自噬发生。AMPK-mTOR 通路在细胞能量状态感知及自噬调控中占据核心地位^[34], ROS 作为关键的信号分子, 可通过激活 AMPK 进而抑制 mTOR 磷酸化, 最终促进自噬发生^[8]。ULK1 复合体的磷酸化是 AMPK 启动自噬的关键步骤^[35], 此外, MAPK 家族成员中的细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、p38 也参与了自噬的复杂调控过程^[36]。

此外, 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞系中, p62 介导的选择性自噬可抑制 STAT3 信号的磷酸化, 进而减少程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的表达, 同时促进细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺T 细胞) 浸润, 从而增强 PD-L1 单抗免疫疗法的疗效^[37-38]。中药活性

成分可通过调控肺癌中 p53、Akt 和 mTOR 等自噬与凋亡共同通路，协同促进肿瘤细胞死亡或增强化疗药物的细胞毒性^[39-40]；自噬还可通过调控癌基因与抑癌基因（如 p53）的平衡，诱导肿瘤细胞周期

停滞（如 G₀/G₁ 期阻滞）^[41]，并协同化疗药物抑制肿瘤生长^[42]。

肺癌中自噬从起始到降解的完整过程（包括自噬的发生机制与调控机制）如图 2 所示。

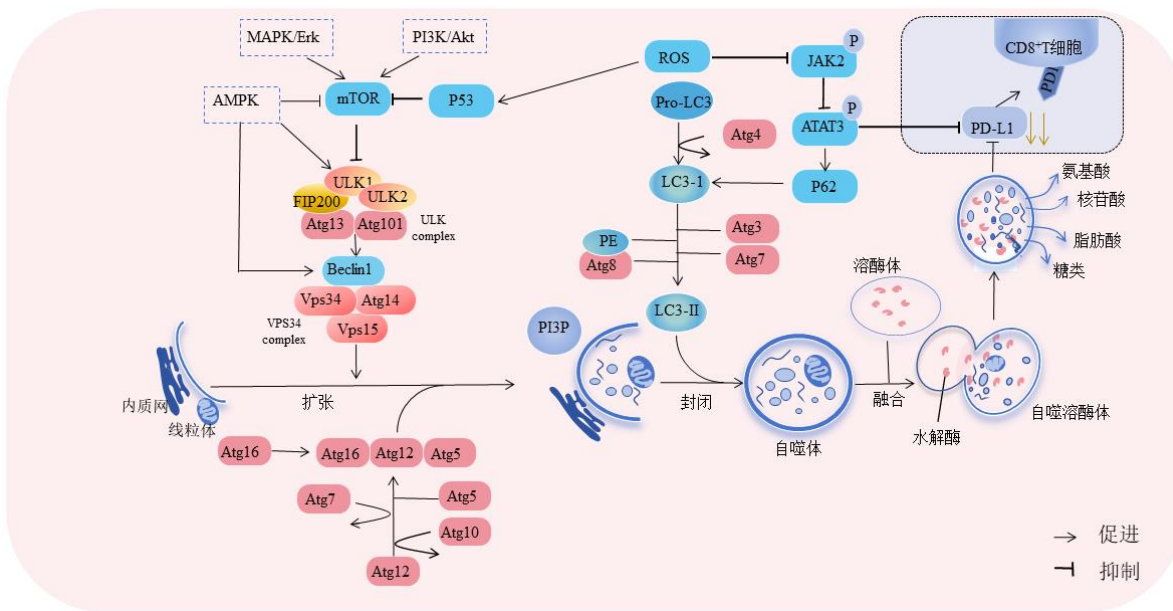


图 2 肺癌中自噬的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanisms of autophagy in lung cancer

3 中药活性成分调控自噬抗肺癌作用

中药单体成分因具有明确的化学结构及相对单一的作用靶点，在通过调控自噬增强抗肺癌效应方面展现出巨大潜力。本文基于天然药物分类系统，系统总结靶向自噬的中药活性成分，深入阐述其通过靶向调控细胞自噬过程、抑制肿瘤生长的核心作用机制。

3.1 蒽类

穿心莲内酯可通过上调 LC3B、p62 表达，诱导 ROS 产生，抑制 JAK2/STAT3 信号通路，并借助 p62 的累积减少 PD-L1 表达，从而诱导 NSCLC 细胞系的选择性自噬；同时，穿心莲内酯可直接作用于 STAT3，抑制其磷酸化以减少 PD-L1 生成，进而刺激 CD8⁺T 细胞浸润，显著增强 PD-L1 单抗免疫疗法的疗效，有效延长肺癌细胞模型小鼠的存活时间，并抑制肿瘤生长，且其疗效随浓度升高而提升^[37]。土荆皮乙酸来源于我国特有松科植物金钱松的干燥根皮或近根树皮（土荆皮），可通过 ROS 触发的 AMPK/mTOR 信号通路，诱导 NSCLC 细胞发生凋亡及自噬性细胞死亡^[8]。

3.2 生物碱类

Sophflarine A 是来源于苦参的新型苦参碱衍生

生物碱，可通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、增加 ROS 产生来激活自噬，进而抑制肺癌细胞增殖^[43]。千金藤素则通过激活 p38 通路，促进 LC3 蛋白表达，有效抑制肺癌细胞的迁移与侵袭能力^[7]。

3.3 黄酮类

黄芩素作为黄芩的主要活性成分，通过两种途径发挥抗肺癌作用：其一，直接靶向 MAP4K3 激酶，促进转录因子 EB 向细胞核转运，从而诱导自噬^[44]；其二，作为“分子胶”增强 PD-L1 与 LC3 的相互作用，促进 PD-L1 的溶酶体降解，增强抗肿瘤免疫应答，该发现首次将自噬调控延伸至免疫检查点领域^[9]。黄芩苷则通过激活溶酶体通道蛋白 MCOLN3 阻断自噬通量，破坏细胞钙稳态，导致 ROS 积累，最终引发自噬相关的细胞凋亡^[45]。

3.4 醌类

丹参酮 II_A 是丹参中提取的二萜醌类活性成分，可通过上调 LC3II 蛋白表达、下调 p62 蛋白表达，诱导肺癌细胞自噬，使细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期，从而抑制 A549 细胞增殖，发挥抗肺癌作用^[41]。大黄素是大黄中的蒽醌类活性成分，可通过抑制 p53 蛋白聚集，显著提高 A549 肺癌细胞系的自噬水平^[39]。

3.5 苯丙素类

刺五加苷 B 作用于 A549 和 H460 两种肺癌细胞, 可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路相关蛋白表达, 上调 LC3II 蛋白水平、下调 p62 蛋白水平, 进而诱导肺癌细胞凋亡与自噬^[46]。五味子素 A 是来源于五味子的木脂素类化合物, 可激活 AMPK 信号通路, 促进 AMPK α -T172 位点磷酸化, 并上调自噬标志蛋白 LC3II 和 p62 的表达, 从而诱导 NSCLC 细胞自噬^[47]。和厚朴酚作为中药厚朴的主要活性成分, 可显著提升 A549 肺癌细胞中 LC3-II 蛋白表达, 降低 p-mTOR 蛋白水平, 通过抑制 mTOR 信号通路诱导肺癌细胞自噬^[48]。

3.6 甾体皂苷类

知母皂苷 AIII 是从知母中提取的甾体皂苷类活性成分, 可通过 AMPK 通路诱导肺癌细胞自噬, 且在自噬受到抑制时, 可进一步促进肺癌细胞凋亡^[49]。

3.7 多酚类

Li 等^[50]研究表明, 白藜芦醇可通过增强神经生长因子受体 (NGFR) 表达, 激活 AMPK/mTOR 通路, 促进自噬体形成, 从而诱导 NSCLC 细胞自噬与凋亡。针对白藜芦醇生物利用度低的缺陷, Ei 等^[51]以白藜芦醇为母核, 合成其衍生物 5-(3-羟基-4-甲氧基苯乙基)-2-甲氧基-3-甲基苯酚 (SM-3), 该衍生物通过在 A 环羟基上取代一个甲基、在 B 环对位引入一个甲氧基, 可更稳定地结合并抑制 mTOR/pAkt 通路; MDC 染色、酸性囊泡形成及 LC3B-II 转化等实验证实, SM-3 能有效诱导肺癌细胞发生自噬性细胞死亡, 与母核化合物相比, 其对 A549、H460 等肺癌细胞的杀伤活性提升 4~5 倍, 且对正常细胞具有更高的选择性。该研究为中药单体结构修饰靶向自噬治疗肺癌提供了成功范例, 系统揭示了合理的结构修饰 (甲基化和甲氧基化) 如何将天然产物转化为活性更强、选择性更优的自噬调控剂, 为基于中药单体的抗肺癌药物研发提供了重要思路。

综上所述, 萜类、生物碱类、黄酮类等中药活性成分, 主要通过作用于 AMPK、PI3K/Akt/mTOR、ROS 等自噬经典通路, 以及 p62、Beclin-1、NGFR、MAP4K3、PD-L1 等分子靶点, 诱导自噬发生以发挥抗肺癌作用; 而黄芩苷则通过激活溶酶体 MCOLN3 基因抑制自噬, 改变肿瘤微环境, 促进自噬相关细胞凋亡。此外, 黄芩素可增强 PD-L1 与 LC3

的相互作用, 开创“自噬-免疫”交叉调控模式, 实现对自噬过程的精细调控 (表 1)。

4 中药活性成分联合策略在调控自噬抗肺癌中的应用与前景

4.1 中药活性成分联合化疗药物调控自噬抗肺癌

在肺癌临床治疗中, 化疗耐药性仍是亟待突破的核心瓶颈。中药活性成分与化疗药物的联合应用, 为精准调控自噬过程、逆转耐药性及提升治疗疗效提供了创新性解决方案。该协同策略的核心优势在于, 中药活性成分可对自噬流进行时空动态干预: 一方面通过抑制化疗诱导的保护性自噬, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[40]; 另一方面可在特定条件下诱导肿瘤细胞发生过度自噬, 协同化疗药物杀伤肿瘤细胞, 同时减轻化疗药物对正常组织的损伤, 最终实现“增效减毒”的双重治疗目标^[52]。

4.1.1 抑制保护性自噬 化疗药物在杀伤肺癌肿瘤细胞的同时, 常可激活癌细胞内的保护性自噬通路, 这是肿瘤细胞产生化疗耐药的重要机制之一。而中药活性成分能够精准靶向该保护性自噬通路并加以抑制, 有效阻断耐药性的形成, 进而显著提升化疗药物的治疗效果。在临床应用中, 参一胶囊作为国家一类单体中药制剂, 其主要活性成分为 20 (R)-人参皂苷 Rg₃, 该成分与吉西他滨联合使用时, 可发挥减毒增效作用, 不仅能提升患者机体免疫力, 还可改善晚期 NSCLC 患者的生活质量^[53]。20 (S)-人参皂苷 Rg₃ 与埃克替尼联用, 则可有效抑制自噬通量, 增强 NSCLC 细胞对埃克替尼的敏感性, 同时逆转其耐药性^[11]。黄芪甲苷通过上调 Akt/mTOR 信号通路, 抑制肺癌 A549 细胞的自噬活性, 从而显著增强贝伐珠单抗抑制肿瘤细胞增殖、促进其凋亡的作用^[40]。穿心莲内酯可通过阻断自噬进程, 有效增强顺铂对肺癌细胞的杀伤能力, 且联合治疗方案可显著延长荷瘤小鼠模型的生存期^[10]。乙酰-11-酮- β -乳香酸与顺铂联用后, 不仅可诱导肺癌细胞周期停滞, 还能显著下调自噬相关蛋白的表达, 通过 p21 依赖性信号通路抑制自噬活性, 最终增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性, 并促进 NSCLC 细胞凋亡^[54]。上述研究均明确表明, 通过抑制保护性自噬逆转肺癌化疗耐药、提升化疗药物有效性, 是中药活性成分联合化疗策略的关键作用途径之一。

4.1.2 促进自噬性死亡 除抑制保护性自噬外, 部分中药活性成分可通过协同诱导自噬性死亡与调

表 1 中药活性成分调控自噬治疗肺癌

Table 1 Modulation of autophagy by active ingredients of traditional Chinese medicine for treatment of lung cancer

分类	活性成分	来源	模型	剂量	作用/机制	影响自噬
萜	穿心莲内酯 ^[37]	穿心莲	H1975/H1299细胞, C57BL/6J小鼠	10、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 2.5、5.0、10.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	上调LC3B、p62表达, 增加ROS水平, 抑制PD-L1表达, 降低STAT3磷酸化	促进
	土荆皮乙酸 ^[8]	土荆皮	H1975/H1650细胞, BAL/c小鼠	1、2、4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	增加ROS水平, 抑制mTOR并激活了AMPK通路	促进
生物碱	sophflarine A ^[43]	苦参	A549细胞, BALB/c裸鼠	5、10、15、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	阻断PI3K/Akt/mTOR信号通路, 增加ROS水平	促进
	千金藤素 ^[7]	千金藤	A549细胞	20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活p38信号通路, 促进LC3表达	促进
黄酮	黄芩素 ^[9,44]	黄芩	H1299/A549/LLC细胞, C57小鼠, BALB/c裸鼠	25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 33 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	诱导MAP4K3失活, 增强LC3与PD-L1相互作用, 增强肿瘤组织中CD8 ⁺ T细胞的浸润	促进
	黄芩苷 ^[45]	黄芩	A549/H1299/PC-9细胞	75、100、125 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活MCOLN3阻断自噬通量、破坏Ca ²⁺ 稳态, 导致ROS积累	阻断
醌	丹参酮IIA ^[41]	丹参	A549细胞	1、2、4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	增加LC3II、下调p62蛋白表达	促进
	大黄素 ^[39]	大黄	A549细胞	10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制p53蛋白聚集	促进
苯丙素	刺五加苷B ^[46]	刺五加	A549细胞, H460细胞	15、20、25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 15、25、35 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路, 增加LC3II、下调p62蛋白表达	促进
	五味子素A ^[47]	五味子	A549/H1299/H1975细胞	25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活AMPK信号通路, 增加LC3II和p62蛋白表达	促进
	和厚朴酚 ^[48]	厚朴	A549细胞	20、40、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制mTOR通路, 增加LC3-II蛋白表达	促进
甾体皂苷 多酚	知母皂苷AIII ^[49]	知母	A549/H1299细胞	10、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活AMPK信号通路	促进
	白藜芦醇 ^[50]	虎杖	A549细胞	25、50、75 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激活NGFR/AMPK/mTOR信号通路	促进
	SM-3 ^[51]	合成	A549/H460/H292细胞	10、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	LC3B-I显著转化为LC3B-II, 同时ATG7、ATG5和p62水平升高, 抑制mTOR/pAkt通路	促进

亡, 与化疗药物联用产生显著的协同抗肿瘤效应。小檗碱联合埃克替尼可通过诱导 ROS 累积, 同步触发自噬性死亡与凋亡, 协同抑制 NSCLC 细胞增殖并逆转埃克替尼耐药^[42]。双去甲氧基姜黄素与埃克替尼联用可协同诱导自噬与凋亡, 显著增强埃克替尼在 NSCLC 细胞及动物模型中的抗肿瘤作用, 其机制可能与联合用药构建氧化应激微环境、同步促进自噬与凋亡进程相关^[55]。野黄芩苷联合顺铂可通过激活顺铂耐药细胞 A549-DDP 的 p53 通路并抑制 Akt 通路, 增强顺铂介导的自噬与凋亡效应, 有效逆转顺铂耐药, 抑制肿瘤生长并降低药物不良反

应^[52]。臭椿酮与顺铂联用则可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 促进耐药肿瘤细胞发生自噬性死亡^[56]。上述研究表明, 中药活性成分可通过正向调控自噬、诱导自噬性死亡与凋亡协同杀伤肿瘤细胞, 进而克服耐药并增强抗肿瘤效果, 是其逆转肺癌耐药、提升抗肿瘤活性的另一重要作用机制。

综上所述, 中药活性成分联合化疗药物通过精准调控自噬过程, 为克服耐药性增强肺癌化疗疗效提供了重要策略, 这种联合策略中协同作用是通过抑制化疗诱导的保护性自噬以逆转耐药、增敏化

疗；或协同诱导过度自噬性死亡与凋亡，强化杀伤效应。这种动态调控能力显著提升了化疗药物的抗肿瘤效力并减轻其毒性，见表 2。未来研究需深入

解析其分子靶点与信号网络，明确不同成分在亚型及耐药背景下的作用时机与协同机制，并推进基于自噬调控的中药-化疗复方制剂的临床转化。

表 2 中药联合化疗药物调控自噬治疗肺癌

Table 2 Modulation of autophagy by traditional Chinese medicine combined with chemotherapeutic agents for the treatment of lung cancer

中药活性成分与化疗药联用	来源/组成	模型	联用剂量/浓度梯度	作用	机制	影响自噬
20(S)-人参皂苷R _{g3} +埃克替尼 ^[11]	人参	PC-9/HCC827 细胞	50、100 μmol·L ⁻¹ +1 μmol·L ⁻¹	逆转耐药	增加p62、LC3II表达，抑制自噬通量	抑制
黄芪甲苷+贝伐珠单抗 ^[40]	黄芪	A549细胞	50 ng·mL ⁻¹ +25 μmol·L ⁻¹	增强药物敏感性，促进细胞死亡	增加p62、p-Akt、p-mTOR、LC3I/LC3II比例，降低Beclin1表达	抑制
穿心莲内酯+顺铂 ^[40]	穿心莲	A549/LLC细胞	30 μmol·L ⁻¹ +2.5、5、10 μg·mL ⁻¹	延长了肺癌小鼠的寿命	降低LC3B-I转化为LC3B-II和抑制Atg5的表达	抑制
乙酰-11-酮-β-乳香酸(AKBA)+顺铂(CDDP) ^[54]	齿叶乳香树	A549细胞	AKBA(10 μg·mL ⁻¹)+CDDP(2 μg·mL ⁻¹)或AKBA(10 μg·mL ⁻¹)+CDDP(2 μg·mL ⁻¹)	增强药物敏感性，促进细胞死亡	降低LC3-I/II、Beclin-1和Atg5表达	抑制
黄连素+埃克替尼 ^[42]	黄连	H460/H1299 细胞	25 μmol·L ⁻¹ +5 μmol·L ⁻¹	逆转耐药	增加LC3I/II转化率和Beclin-1表达，并降低p62的表达	促进
双去氧基姜黄素+埃克替尼 ^[55]	姜黄	H460/H1781细胞, BALBL/c 裸鼠	10、20 μmol·L ⁻¹ +5 μmol·L ⁻¹ , 100 mg·kg ⁻¹ +125 mg·kg ⁻¹	增强药物敏感性，改善耐药	增加自噬标志物LC3-II和Beclin1，降低p62表达	促进
野黄芩苷+顺铂 ^[52]	短葶飞蓬	A549-DDP细胞、BALB/c裸鼠	120 μmol·L ⁻¹ +10 μg·mL ⁻¹ , 60 mg·kg ⁻¹ +5 mg·kg ⁻¹	逆转耐药，降低毒性	增加LC3-II、p53、p-ERK1/2，降低c-met、p-Akt、p62的表达	促进
臭椿酮+顺铂 ^[56]	臭椿	A549-DDP细胞, BALB/c裸鼠	0.102、0.284、0.861 μmol·L ⁻¹ +8.135 μmol·L ⁻¹ , 2.5 mg·kg ⁻¹ +3.5 mg·kg ⁻¹	增强药物敏感性，促进细胞死亡	增加Beclin1, LC3B-II表达，抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路	促进

4.2 中药活性成分联用纳米材料调控自噬抗肺癌

部分传统中药活性成分（如姜黄素、丹参酮 II_A 等）通过调控自噬通路展现出显著的抗肺癌潜力，但其临床转化应用受限于水溶性差、生物利用度低及靶向性不足等关键瓶颈。而纳米材料（如脂质体、聚合物纳米颗粒、金属纳米簇等）凭借其独特的物理化学特性，成为突破上述应用局限的重要载体与技术手段。

在肺癌铁死亡联合自噬治疗中，纳米干扰物通过介导铁死亡-自噬协同机制发挥关键治疗作用。铁死亡特异性诱导剂 FIN56 单独应用时疗效欠佳，而吸入式丝素脂质体 FP@SLCDH（将 FIN56 与萘苄

酰胺共同载入丝素脂质体构建的纳米颗粒）经吸入给药后，肺部富集量较游离药物提高 13.6 倍，可特异性靶向 CD44 分子并实现 pH 响应性药物释放。其作用机制为：FIN56 通过抑制 GPX4 活性触发肿瘤细胞铁死亡，萘苄酰胺则诱导自噬降解铁蛋白以释放 Fe²⁺，进而放大铁死亡效应，使细胞内 ROS 水平升高 2.14 倍，在原位肺腺癌动物模型中展现出显著的抑瘤及抗转移效果^[57]。此外，紫杉醇@氧化铁纳米粒（IONP@PTX）可协同增强自噬依赖型铁死亡与细胞凋亡，显著上调 LC3 I/II 值、ACSL4 蛋白表达，同时下调 GPX4 蛋白水平；与游离紫杉醇相比，该纳米制剂能显著提升细胞内 ROS、脂质过氧

化物及总铁含量,对 A549 肺癌细胞表现出更强的增殖抑制作用^[58]。

在响应型递送与自噬精准调控领域,纳米载体可有效改善中药活性成分的递送效率与靶向性。载姜黄素磁性纳米颗粒可在肿瘤酸性微环境下,通过硼酸酯键断裂实现药物快速释放,在增强对肺癌细胞自噬流抑制作用的同时,显著降低对正常细胞的毒性,有效改善姜黄素的水溶性与生物利用度^[59];载丹参酮 II_A 的海藻酸钙水凝胶纳米颗粒,不仅显著提高了该难溶性成分的溶解度与细胞摄取效率,还具备良好的 pH 响应释放特性,有利于实现药物的控释应用,机制研究证实其可通过协同调控自噬、凋亡及铁死亡通路发挥抗肺癌作用^[60],该 pH 响应型纳米载体的释放机制的优化,既提升了药物靶向性与可控精准释放能力,也为临床疏水性中药活性成分的递送提供了重要技术支撑。Tang 等^[61]通过构建负载黄连素的纳米金/胶原蛋白复合递送系统,发现该纳米颗粒可借助自噬作为入胞途径,有效靶向肺癌细胞并诱导其凋亡,同时最大限度降低对周围健康组织的损伤;推测自噬过程本身可作为一种内吞或内化辅助机制,参与纳米颗粒的胞内递送,进而增强其肿瘤靶向能力。

此外,纳米材料作为高效药物递送载体,还可精准递送中药来源的自噬调节剂,有效逆转肺癌化疗耐药性。例如,血清白蛋白纳米颗粒负载紫杉醇系统,通过靶向选择性自噬受体 p62,诱导自噬体形成,不仅具备良好的肿瘤靶向性与生物相容性,还显著提升了紫杉醇对肺癌的治疗疗效^[12]。Khan 等^[62]采用超声法制备香芹酚纳米乳液,该乳液可有效诱导 A549 肺癌细胞凋亡,同时通过降低 LC3 I/II 转化效率、下调 Atg5 与 Atg7 蛋白表达、上调 p62 蛋白表达抑制自噬活性,进而减少肿瘤细胞对阿霉素的耐药性。

综上所述,纳米材料可通过多途径实现协同抗肺癌效应:一是介导自噬与铁死亡、凋亡等通路的协同作用,强化肿瘤杀伤效果;二是改善中药活性成分的水溶性、提升其肿瘤靶向能力;三是通过可控精准释放提高药物递送效率,实现对肺癌细胞自噬通路的精准、时空动态调控。当前肺癌治疗中,单一疗法的局限性日益突出,联合治疗已成为提高疗效、延缓耐药、降低治疗毒性的共识。未来,将具有自噬调控能力的中药活性成分纳米递送系统与其他肿瘤治疗手段相结合,不仅可有效调控自噬

通路,还能从多层面攻击肿瘤细胞,逆转或延缓耐药性产生,是一种极具应用前景的肺癌协同增效治疗策略。

5 结语与展望

肺癌属于中医学的“肺积”“咳嗽”“胸痛”等范畴,中医学认为肺癌的形成主要是正气先虚(机体免疫功能减退),致使邪毒乘虚而入犯肺,性质上属“本虚标实”^[63]。值得注意的是,自噬作为细胞维持稳态的关键机制,是机体对正邪相争的调节反应,这说明调节自噬可以治疗肺癌。本研究总结了近几年中药活性成分及与化疗药物或纳米材料联合通过干预 LC3、p62、ROS、PD-L1、MAPK、PI3K/Akt/mTOR 和 Beclin1 等多个靶点和信号通路调控细胞自噬,在肺癌中发挥多重抗肿瘤效应,展现了中医药在肺癌治疗中的巨大潜力。此外,中药活性成分与化疗药物联合应用显示出良好的协同抗肿瘤效应,一方面,中药活性成分可抑制化疗诱导的保护性自噬,增敏化疗并逆转耐药;另一方面,也可协同诱导自噬过度激活或凋亡,增强抗肿瘤效果。这种联合策略协同作用的具体指标体现在抑制细胞存活率、增强凋亡诱导、阻断自噬流、调控信号通路、提升体内疗效、延长生存期。同时,纳米技术的引入为改善中药成分药动学特性提供了新途径,通过构建白蛋白、壳聚糖、脂质体等纳米载体,实现药物的精准递送与可控释放,显著提高中药活性成分的生物利用度和靶向性,为克服药物耐药和抑制肿瘤转移提供新思路。中药活性成分联合化疗或纳米材料治疗的用药方案,或许可以成为肺癌患者治疗的新选择。

尤为关键的是,中药通过调控自噬治疗肺癌时,呈现出显著的“双面性”,这种“双面性”的转换主要由 4 类因素决定:一是肿瘤发展阶段,二是肿瘤微环境,三是 PI3K/Akt、mTOR、AMPK 等的活性状态关键信号轴活性阈值,四是 Beclin-1、p62/SQSTM1 等分子“开关”表达水平。这提示靶向自噬治疗肺癌需结合疾病阶段、微环境应激强度等进行精准调控,肺癌早期时可适当促进自噬增强抗癌效果,对已成型肿瘤时可通过抑制自噬从而减少自噬对肿瘤细胞的营养供给,抑制肿瘤生长;此外可通过改变肿瘤微环境的理化性质(如 pH、氧气浓度等)或者靶向关键信号蛋白分子等来调节自噬水平,从而发挥抗肺癌作用。

尽管中药活性成分及与化疗药物或纳米材料

联合用药在调控自噬抗肿瘤方面取得了一定的成果, 但仍然存在一些不足: (1) 自噬机制复杂, 研究深度和系统性不足。自噬与免疫、凋亡等通路存在交叉交互作用缺乏系统解析, 针对中医药如何动态调控自噬“阈值”以转换双向机制研究仍较少。(2) 中药联合治疗开发不足。尽管中药活性成分与化疗药物或纳米材料联用展现出调控自噬、逆转耐药的潜力, 但中药-化疗药物间可能发生通路竞争或相互作用, 影响治疗效果, 中药活性成分(如苦参碱)与化疗药物联用可能引发剂量相关性毒性, 加重骨髓抑制或肺肾功能损伤; 同时中药-纳米复合系统的规模化制备面临稳定性难题, 制备工艺和质量控制标准尚不完善, 且存在安全性问题, 如金纳米颗粒^[64]被认为当今最安全的纳米材料平台, 但由于其组织消除缓慢, 导致在生物系统中长期积累, 它们可能会引起肝、脾、肾等重要器官的毒性反应, 严重限制了其临床推广。(3) 临床转化证据薄弱。现有研究集中于细胞与动物实验阶段, 尚无中药活性成分通过调节自噬治疗肺癌的正式人体临床试验。(4) 安全性评估不足。中药由于成分复杂、作用靶点多样及联合用药可能引发的毒性机制尚不明确等特点, 其安全性评价体系至今仍未实现系统化与规范化, 且大部分研究通过动物实验模型强调中药调控自噬治疗肺癌, 评价结果与临床实际需求存在脱节。

针对上述研究不足, 未来的相关研究亟需从以下关键方向展开深入探索: (1) 明确自噬调控的特异性靶点, 依托 *CRISPR-Cas9* 基因编辑、高通量药物筛选等先进技术, 系统鉴定肺癌不同发病阶段自噬调控的关键靶点(如明确作用于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的具体作用节点), 建立自噬“阈值”的动态监测体系, 精准明确中药成分调控自噬的最佳干预时机与剂量窗口, 为靶向调控自噬提供科学依据。(2) 构建长效安全的中药联合治疗给药模式, 尤其针对 FePt^[65]等金属纳米材料, 需开展至少 6 个月的动物模型毒理学研究, 系统明确其在体内的生物分布特征、代谢途径及潜在的器官蓄积风险, 全面积累基础数据, 为后续临床申报工作奠定坚实基础。(3) 推动现有研究成果向临床转化, 利用患者来源的肿瘤类器官、人源化小鼠模型等临床前研究工具, 模拟临床真实用药场景, 系统评估中药联合治疗方案的临床有效性与安全性, 搭建基础研究与应用之间的桥梁。(4) 引入系统毒理学与网络毒

理学研究方法, 精准预测中药活性成分及联合用药的潜在脱靶毒性; 同时, 建立基于指纹图谱的“谱-效/毒”关联分析模型, 将中药活性成分群与自噬调控效价、毒性指标进行精准关联, 明确中药发挥药效的物质基础、识别潜在毒性成分, 从而在研究早期规避药物研发风险。

综上所述, 未来需持续推进并不断完善中药活性成分调控细胞自噬治疗肺癌的相关研究, 推动中药与化疗药物、纳米材料等的联合应用, 实现协同增效、降低不良反应的目标, 为肺癌药物研发及临床治疗提供全新的技术手段与研究思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Wang L M, Klionsky D J, Shen H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 186-203.
- [3] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E H, et al. Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [4] Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus* [J]. *Science*, 2004, 306(5698): 1037-1040.
- [5] Eskelinen E L. The dual role of autophagy in cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(4): 294-300.
- [6] Levine B. Unraveling the role of autophagy in cancer [J]. *Autophagy*, 2006, 2(2): 65-66.
- [7] Wang C, Li G, Qiao K S, et al. Cepharanthine regulates autophagy via activating the p38 signaling pathway in lung adenocarcinoma cells [J]. *Anti Cancer Agents Med Chem*, 2022, 22(8): 1523-1529.
- [8] Luo D, He F, Liu J Y, et al. Pseudolaric acid B suppresses NSCLC progression through the ROS/AMPK/mTOR/autophagy signalling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116614.
- [9] Hao B J, Lin S M, Liu H P, et al. Baicalein tethers CD274/PD-L1 for autophagic degradation to boost antitumor immunity [J]. *Autophagy*, 2025, 21(5): 917-933.
- [10] Yuwen D, Mi S W, Ma Y Z, et al. Andrographolide enhances cisplatin-mediated anticancer effects in lung cancer cells through blockade of autophagy [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(9): 967-976.

- [11] Wang X J, Zhou R J, Zhang N, et al. 20(S)-ginsenoside Rg₃ sensitizes human non-small cell lung cancer cells to icotinib through inhibition of autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 141-149.
- [12] Lin Y W, Lin T T, Chen C H, et al. Enhancing efficacy of albumin-bound paclitaxel for human lung and colorectal cancers through autophagy receptor sequestosome 1 (SQSTM1)/p62-mediated nanodrug delivery and cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(19): 19033-19051.
- [13] Klionsky D J. Autophagy: From phenomenology to molecular understanding in less than a decade [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 931-937.
- [14] Rabinowitz J D, White E. Autophagy and metabolism [J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1344-1348.
- [15] Kaushik S, Cuervo A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 365-381.
- [16] Ichikawa A, Fujita Y, Hosaka Y, et al. Chaperone-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4154-4165.
- [17] Li W W, Li J, Bao J K. Microautophagy: Lesser-known self-eating [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(7): 1125-1136.
- [18] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress [J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 619-624.
- [19] Ktistakis N T, Karanasios E, Manifava M. Dynamics of autophagosome formation: A pulse and a sequence of waves [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(5): 1389-1395.
- [20] Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy [J]. *Nature*, 1998, 395(6700): 395-398.
- [21] Fujioka Y, Noda N N, Nakatogawa H, et al. Dimeric coiled-coil structure of *Saccharomyces cerevisiae* Atg16 and its functional significance in autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(2): 1508-1515.
- [22] Hanada T, Noda N N, Satomi Y, et al. The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(52): 37298-37302.
- [23] Shibutani S T, Yoshimori T. A current perspective of autophagosome biogenesis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 58-68.
- [24] Mizushima N, Yamamoto A, Hatano M, et al. Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells [J]. *J Cell Biol*, 2001, 152(4): 657-668.
- [25] Slobodkin M R, Elazar Z. The Atg8 family: Multifunctional ubiquitin-like key regulators of autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2013, 55: 51-64.
- [26] Birgisdottir Å B, Lamark T, Johansen T. The LIR motif-crucial for selective autophagy [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(15): 3237-3247.
- [27] Zhao Y, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11): 733-750.
- [28] Duffy M J, Synnott N C, Crown J. Mutant p53 as a target for cancer treatment [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 258-265.
- [29] Islam M A, Sooro M A, Zhang P H. Autophagic regulation of p62 is critical for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1405.
- [30] Vega-Rubín-de-Celis S, Kinch L, Peña-Llopis S. Regulation of beclin 1-mediated autophagy by oncogenic tyrosine kinases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9210.
- [31] Wang Y M, Levy D E. Comparative evolutionary genomics of the STAT family of transcription factors [J]. *JAK-STAT*, 2012, 1(1): 23-36.
- [32] Xu Z R, Han X, Ou D M, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(2): 575-587.
- [33] Liu P X, Cheng H L, Roberts T M, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644.
- [34] Zhang Y J, Fan Y Z, Huang S K, et al. Thymoquinone inhibits the metastasis of renal cell cancer cells by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3865-3873.
- [35] Kim J, Guan K L. Regulation of the autophagy initiating kinase ULK1 by nutrients: Roles of mTORC1 and AMPK [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(9): 1337-1338.
- [36] Zhou Y Y, Li Y, Jiang W Q, et al. MAPK/JNK signalling: A potential autophagy regulation pathway [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(3): e00199.
- [37] Wang X R, Jiang Z B, Xu C, et al. Andrographolide suppresses non-small-cell lung cancer progression through induction of autophagy and antitumor immune response [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179: 106198.
- [38] Peng Q, Qiu X Y, Zhang Z H, et al. PD-L1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4835.
- [39] Haque E, Kamil M, Irfan S, et al. Blocking mutation independent p53 aggregation by emodin modulates autophagic cell death pathway in lung cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96: 90-95.

- [40] Li L, Li G, Chen M B, et al. Astragaloside IV enhances the sensibility of lung adenocarcinoma cells to bevacizumab by inhibiting autophagy [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(2): 461-469.
- [41] 温文浩, 侯雪楠, 崔赛男, 等. 丹参酮II_A通过自噬诱导肺癌 A549 细胞周期阻滞的作用研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(5): 539-545.
Wen W H, Hou X N, Cui S N, et al. Cell cycle arrest in A549 cells caused by tanshinone II_A induced autophagy [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(5): 539-545.
- [42] Chen P, Dai C H, Shi Z H, et al. Synergistic inhibitory effect of berberine and icotinib on non-small cell lung cancer cells via inducing autophagic cell death and apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(11): 639-656.
- [43] Luo D, Dai X Y, Tian H, et al. Sophflarine A, a novel matrine-derived alkaloid from *Sophora flavescens* with therapeutic potential for non-small cell lung cancer through ROS-mediated pyroptosis and autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154909.
- [44] Li J, Yan L J, Luo J H, et al. Baicalein suppresses growth of non-small cell lung carcinoma by targeting MAP4K3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110965.
- [45] Dong X, Liu X Y, Lin D, et al. Baicalin induces cell death of non-small cell lung cancer cells via MCOLN3-mediated lysosomal dysfunction and autophagy blockage [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155872.
- [46] 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.
Cao X T, Wu B Y, Chen J. Eleutheroside B induces apoptosis and autophagy of lung cancer cells by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(24): 6693-6701.
- [47] Zhu L H, Wang Y, Lv W, et al. Schizandrin A can inhibit non-small cell lung cancer cell proliferation by inducing cell cycle arrest, apoptosis and autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(6): 214.
- [48] 罗敏, 缪萍, 吴爱祥, 等. 和厚朴酚通过 mTOR 信号通路诱导肺癌 A549 细胞自噬 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7): 1195-1198.
Luo M, Miao P, Wu A X, et al. Honokiol induces autophagy by inhibiting mTOR signaling pathway in lung cancer A549 cells [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(7): 1195-1198.
- [49] Liu J J, Deng X H, Sun X J, et al. Inhibition of autophagy enhances timosaponin AIII-induced lung cancer cell apoptosis and anti-tumor effect in vitro and in vivo [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118040.
- [50] Li J Q, Fan Y M, Zhang Y, et al. Resveratrol induces autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by activating the NGFR-AMPK-mTOR pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2413.
- [51] Ei Z Z, Racha S, Chunhacha P, et al. Substituents introduction of methyl and methoxy functional groups on resveratrol stabilizes mTOR binding for autophagic cell death induction [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 14675.
- [52] 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, 9: 92.
- [53] 于同月, 崔昊震, 张松男, 等. 参一胶囊对晚期非小细胞肺癌临床化疗效果及免疫功能的影响分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(7): 1012-1016.
Yu T Y, Cui H Z, Zhang S N, et al. Impact analysis of clinical effect of chemotherapy and immunologic function on advanced NSCLC with Shenyi Capsule [J]. *Chin J Immunol*, 2018, 34(7): 1012-1016.
- [54] Lv M H, Zhuang X B, Zhang Q, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid enhances the cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells through cell cycle arrest, apoptosis induction, and autophagy suppression via p21-dependent signaling pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(2): 209-228.
- [55] Xiang M, Jiang H G, Shu Y, et al. Bisdemethoxycurcumin enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to icotinib via dual induction of autophagy and apoptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1536-1550.
- [56] Di J N, Bo W, Wang C, et al. Ailanthone increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy in cisplatin resistance non-small cell lung cancer cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(33): 7357-7376.
- [57] Shu L, Luo P L, Ren C Y, et al. Inhalable fibroin hybrid liposomes for the targeted treatment of lung adenocarcinoma via autophagy-enhanced ferroptosis [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(35): 31656-31676.
- [58] Deng R C, Liang G H, Chen W Q, et al. Inhibitory effects of paclitaxel-loaded iron oxide nanoparticles on non-small cell lung cancer by enhancing autophagy-dependent ferroptosis and apoptosis pathways [J]. *Cancer Manag Res*, 2025, 17: 541-555.
- [59] Li Z Q, Wan W M, Bai Z W, et al. Construction of pH-responsive nanopatform from stable magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and intracellular

- imaging [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2023, 375: 132869.
- [60] Ren T Y, Wang J, Ma Y X, et al. Preparation of pH-responsive tanshinone II_A-loaded calcium alginate nanoparticles and their anticancer mechanisms [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(1): 66.
- [61] Tang C L, Chiu C F, Hsu S H, et al. Cytotoxicity and cellular uptake capacity of a berberine-loaded nanogold/collagen drug delivery system in lung cancer [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2024, 702: 134961.
- [62] Khan I, Bahuguna A, Bhardwaj M, et al. Carvacrol nanoemulsion evokes cell cycle arrest, apoptosis induction and autophagy inhibition in doxorubicin resistant-A549 cell line [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup1): 664-675.
- [63] 肖祥, 吴宣谕, 韩洁榕, 等. “肺与大肠相表里”视角下探索肠道菌群与肺癌因果关联及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- Xiao X, Wu X Y, Han J R, et al. Causal association between intestinal flora and lung cancer and prediction of potential intervention with traditional Chinese medicine from perspective of “interior-exterior relationship between lung and large intestine” [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- [64] Jakic K, Selc M, Razga F, et al. Long-term accumulation, biological effects and toxicity of BSA-coated gold nanoparticles in the mouse liver, spleen, and kidneys [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 4103-4120.
- [65] Ma S J, Miao H T, Luo Y, et al. FePt/GO nanosheets suppress proliferation, enhance radiosensitization and induce autophagy of human non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 999-1009.

[责任编辑 孙英杰]