

中医药调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的研究进展

杜思润¹, 刘畅¹, 陈俊辉¹, 冯雅琳¹, 冯博², 马纯政², 郭军辉^{2*}

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002

2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

摘要: 肺癌是临床最常见的呼吸系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均位居全球恶性肿瘤首位。当前肺癌临床治疗以手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗为主, 但受限于术后高复发率、治疗相关不良反应及多重耐药等问题制约, 整体疗效仍不理想, 亟需进一步优化与探索新的治疗策略。刺猬(Hedgehog)信号通路在肺癌中呈异常激活状态, 可通过自分泌与旁分泌环路驱动肿瘤恶性表型, 进而促进肿瘤侵袭、转移及多药耐药的发生发展, 故靶向抑制该通路已成为肺癌治疗的重要研究方向。中医药具备整体调控、多靶点、多层次干预的抗肿瘤核心优势, 可通过抑制肿瘤增殖、减轻并发症、提升综合疗效等方式发挥抗肿瘤效应, 现已成为肺癌临床综合防治体系中的重要组成部分。研究表明, 皂苷类、生物碱类、萜类、黄酮类等多种中药活性成分和衍生物, 半枝莲甲醇提取物、冬虫夏草乙醇提取物、睡茄乙醇提取物等中药提取物以及二陈汤、醒消丸、补肾疏肝方、温下方等中药复方均能有效调控 Hedgehog 信号通路及其交叉互作网络, 进而通过诱导肺癌细胞自噬与凋亡、抑制肿瘤血管生成、削弱肿瘤干细胞特性、阻滞上皮-间质转化、逆转耐药表型及调控细胞周期等多重途径发挥抗肿瘤效应。系统梳理近 5 年中医药调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制, 以期为临床抗肿瘤新药研发与治疗方案优化提供思路与参考。

关键词: Hedgehog 信号通路; 肺癌; 中药单体; 中药提取物; 中药复方; 肿瘤干性; 上皮-间质转化; 耐药逆转; 细胞凋亡
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)08-2899-16

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.024

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer by regulating Hedgehog signaling pathway

DU Sirun¹, LIU Chang¹, CHEN Junhui¹, FENG Yalin¹, FENG Bo², MA Chunzheng², GUO Junhui²

1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Lung cancer is the most common respiratory malignancy in clinical practice, with both its incidence and mortality ranking first among all malignant tumors worldwide. Current clinical treatments for lung cancer primarily include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. However, the overall efficacy remains unsatisfactory due to challenges such as high postoperative recurrence rates, treatment-related adverse reactions, and multidrug resistance. There is an urgent need to further optimize existing strategies and explore novel therapeutic approaches. The Hedgehog signaling pathway is aberrantly activated in lung cancer and drives malignant phenotypes through autocrine and paracrine loops, thereby promoting tumor invasion, metastasis, and the development of multidrug resistance. Therefore, targeted inhibition of this pathway has become an important research direction in lung cancer therapy. Traditional Chinese medicine (TCM) possesses core advantages in antitumor therapy, including holistic regulation, multi-target and multi-level intervention. TCM exerts anti-lung cancer effects by inhibiting tumor proliferation, alleviating complications, and improving overall treatment outcomes, and has become an integral part of comprehensive clinical management of lung cancer. Studies have shown that various active ingredients and derivatives from Chinese herbs, such as saponins, alkaloids, terpenoids, and flavonoids; herbal extracts including *Scutellaria barbata* methanol extract, *Cordyceps sinensis* ethanol extract, and *Withania somnifera* ethanol extract; as well as TCM formulas such as Erchen Decoction, Xingxiao Pill, Bushen Shugan Formula, and

收稿日期: 2026-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82505540); 河南省中医药科学研究专项(2025ZY3047)

作者简介: 杜思润(2000—), 男, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail: 17638620008@163.com

*通信作者: 郭军辉(1977—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail: gjunhui2008@163.com

Wenxia Formula, can effectively regulate the Hedgehog signaling pathway and its crosstalk networks. They exert anti-lung cancer effects through multiple mechanisms, including inducing autophagy and apoptosis of lung cancer cells, inhibiting tumor angiogenesis, suppressing cancer stem cell properties, blocking epithelial-mesenchymal transition, reversing drug-resistant phenotypes, and regulating the cell cycle. Systematically review the mechanisms by which TCM regulates the Hedgehog signaling pathway in the treatment of lung cancer over the past five years, aiming to provide insights and references for the development of new anti-lung cancer drugs and optimization of therapeutic strategies.

Key words: Hedgehog signaling pathway; lung cancer; traditional Chinese medicine monomer; herbal extractions; herbal formulations; tumor stemness; EMT; reversal of drug resistance; apoptosis

根据国际癌症研究机构 2022 年发布的全球癌症统计数据,肺癌的发病率与死亡率均居全球恶性肿瘤之首,2022 年全球肺癌新发病例数约 250 万例(占比 12.4%),死亡病例数约 180 万例(占比 18.7%)^[1]。世界卫生组织依据组织学特征将肺癌划分为 2 大亚型:非小细胞肺癌(NSCLC)占全部肺癌病例的 85%,剩余 15%为高级别神经内分泌癌(HGNEC)。其中 NSCLC 可细分为肺腺癌(LUAD)、肺鳞状细胞癌(LUSC)及肉瘤样癌;HGNEC 则包含小细胞肺癌(SCLC)与大细胞神经内分泌癌 2 类^[2]。近年来,肺癌诊疗体系已取得显著进展,计算机断层扫描(CT)筛查、微创介入、精准放疗、新型靶向药物与免疫检查点抑制剂等诊疗技术相继落地应用,大幅丰富了临床治疗手段^[3]。但多数肺癌患者确诊时已属中晚期,疾病进展难以阻断,仍亟需挖掘并优化后线治疗方案以改善患者预后^[4]。

刺猬(Hedgehog)信号通路在肺癌发生、发展进程中呈异常激活状态,该通路可通过自分泌、旁分泌信号环路重塑肿瘤恶性生物学表型,诱发肿瘤侵袭、转移及化疗多药耐药。因此,筛选 Hedgehog 通路特异性生物标志物、研发通路靶向抑制剂,已成为肺癌治疗的核心策略^[5]。中医药具备整体性、多靶点、多层次干预的独特优势,在肺癌综合管理中可发挥抑制瘤体增殖、缓解放化疗并发症、减轻西医治疗不良反应、协同提升常规抗肿瘤疗效等优势^[6]。本文系统梳理并探讨中药单体与复方通过调控 Hedgehog 信号通路抑制肺癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用机制,以期中医药抗肺癌基础研究深化与临床转化应用提供理论参考。

1 Hedgehog 信号通路概述

Hedgehog 信号通路由 Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 于 1980 年在果蝇胚胎发育研究中首次发现^[7]。该通路是一类高度保守的信号传导机制,广泛参与机体生理与病理过程。该通路不仅参与胚胎

发育过程中中枢神经系统与肢体形态的构建,还可调控成体干细胞更新、修复组织损伤及维持器官稳态;此外,该通路的异常激活与肿瘤发生、发展密切相关^[8]。Hedgehog 信号通路包含多种核心组分,主要包括音猬因子(SHH)、沙漠刺猬因子(DHH)、印度刺猬因子(IHH)3 类配体,PTCH1、PTCH2 2 种 12 次跨膜受体蛋白,以及 GLI1、GLI2、GLI3 3 种胶质瘤相关癌基因转录因子。此外,通路还存在多种关键调控分子,如平滑蛋白(SMO)、Hedgehog 相互作用蛋白(HHIP)、抑制融合蛋白(SUFU)、蛋白激酶 A(PKA)、酪蛋白激酶 1(CK1)、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)等^[9-10]。

1.1 经典 Hedgehog 信号通路激活机制

在无 Hedgehog 配体刺激的静息状态下,定位于初级纤毛(PC)的 PTCH 蛋白可发挥甾醇转运蛋白功能,对 SMO 产生抑制作用,导致 SMO 无法结合甾醇并滞留于细胞质中,维持失活状态。同时,GLI 蛋白与 SUFU 蛋白结合形成复合物,该复合物依次被 PKA、GSK-3 β 、CK1 磷酸化,随后经 β -转导蛋白重复序列蛋白(β TRCP)介导的泛素化蛋白酶体途径降解,生成截短的抑制型 GLI 蛋白(GLIR),进而阻断靶基因转录。当 Hedgehog 配体存在时,配体可通过细胞黏附分子相关/癌基因下调蛋白(CDO)、CDO 同源蛋白(BOC)、生长停滞特异性蛋白 1(GAS1)等共受体与 PTCH 蛋白特异性结合,形成 Hedgehog-PTCH 复合物。该复合物随后从纤毛膜上脱离并发生降解,解除对 SMO 的抑制,使 SMO 与甾醇结合并活化。驱动蛋白 3(KIF3)与 β -抑制蛋白(β -arrestin)介导 SMO 从胞质向初级纤毛迁移,随后被 CK1 与 G 蛋白偶联受体激酶 2(GRK2)磷酸化,实现完全活化。同时,SUFU/GLI 复合物在驱动蛋白 7(KIF7)的辅助下转运至初级纤毛尖端,促使 GLI 与 SUFU 蛋白解离,保持全长活化型 GLI 蛋白(GLIA)。活化的 GLIA 最终转入

细胞核,启动下游靶基因转录^[11]。

1.2 非经典 Hedgehog 信号通路激活机制

除经典的信号转导通路外,Hedgehog 信号通路还存在非经典调控机制,广泛参与肿瘤的异常信号调控。非经典 Hedgehog 信号传导主要涵盖 2 种模式:(1)源自 PTCH1/SMO 的信号激活过程不依赖于 GLI 转录因子;(2)GLI 转录因子的激活可独立于 SHH 配体及 PTCH1/SMO,目前,针对第 2 种模式的研究更为深入,现已证实多种致癌信号通路能够直接上调 GLI 活性^[12]。例如,转化生长因子- β (TGF- β)可诱导正常成纤维细胞、角质形成细胞及多种肿瘤细胞系中 GLI1、GLI2 的异常表达,激活下游信号通路^[13]。磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路激活后,可通过增强 GLI1 转录活性,介导 Hedgehog 信号通路的非经典激活^[14]。此外,在 DNA 损伤应答过程中,肿瘤抑制因子 p53 可激活乙酰转移酶 p300/CBP 相关因子 (PCAF) 的 E3 泛素连接酶活性,促进 GLI1 的泛素化修饰与蛋白酶体依赖性降解,显著下调 GLI1 蛋白表达水平,进而抑制 Hedgehog 通路的生物学功能^[15]。

2 Hedgehog 信号通路在肺癌中的作用机制

2.1 调控肺癌细胞干性

肿瘤干细胞 (CSCs) 具有自我更新与肿瘤起始潜能,是肿瘤异质性与生长的调控基础,也是驱动肿瘤发生、转移的关键因素,其生物学特征主要依赖于干细胞信号网络的异常激活^[16-17]。性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、Kruppel 样因子 4 (KLF4)、Nanog 同源框蛋白 (NANOG) 等是维持肿瘤细胞干性的核心转录因子,可通过上调干细胞自我更新与多能性相关基因,抑制细胞分化相关基因表达,进而维持肿瘤细胞干性表型^[18]。

配对盒基因 6 (PAX6) 属于同源盒基因超家族,与肿瘤细胞干性维持密切相关,研究发现其能通过转录激活 Hedgehog 信号通路关键下游因子 GLI,促进 GLI 与 SOX2 基因近端启动子区直接结合并上调 SOX2 表达,进而促进 OCT4 和 NANOG 等多能性核心因子的高表达;同时拮抗分化谱系因子 HOPX 与 NKX2-1 功能,最终驱动肺癌细胞向干细胞样状态转化,显著增强肺癌细胞的干性特征^[19]。叉头框蛋白 P3 (FOXP3) 作为调节性 T 细胞的特征性标志物,在 CSCs 的存活与维持中发挥关键作用。研究发现,特异性敲低 GLI1 的表达以阻滞

Hedgehog 级联通路传导,可下调 FOXP3 表达,并下调肺癌干细胞标志物醛脱氢酶 A1 (ALDH1A1) 和八聚体结合转录因子 4A (OCT4A) 的表达水平,同时减少肿瘤球的形成能力,削弱肺癌干细胞特性^[20]。环索奈德作为一种糖皮质激素,可有效抑制肺癌细胞增殖及肺癌干细胞恶性生长。Choi 等^[21]研究表明,环索奈德可通过下调 Hedgehog 信号通路中关键组分 SMO、GLI1 和 GLI2 的蛋白表达,阻断 Hedgehog 通路异常激活,进而抑制 SOX2、NANOG、原癌基因 (c-Myc) 及蜗牛同源蛋白 (Snail) 的表达,最终实现对肺癌细胞恶性增殖与干性特征的有效抑制。综上,Hedgehog 通路是维系肿瘤干性的核心通路,靶向阻断该通路异常激活有望成为削弱肺癌细胞干性特征的重要策略。

2.2 调控肺癌上皮-间质转化 (EMT)

EMT 是上皮细胞丧失极性、获得间充质表型的重要生物学过程,也是肿瘤细胞侵袭与转移的核心分子机制^[22]。研究证实,上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 与间质标志物波形蛋白 (Vimentin)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 等 EMT 关键标志物的表达改变,均与 Hedgehog 信号通路的异常活化密切相关^[23]。磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 (PEBP4) 是磷脂酰乙醇胺结合蛋白家族成员,Jian 等^[24]研究发现,PEBP4 异常高表达可通过上调 SHH、SMO、GLI1 的表达激活 Hedgehog 通路;进而上调 N-cadherin、Vimentin、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达,下调 E-cadherin、闭锁小带蛋白-1 (ZO-1) 的表达,诱导肺癌细胞发生 EMT,显著增强肿瘤细胞迁移及侵袭能力。转录因子阴阳 1 (YY1) 是调控肺癌 EMT 进程的关键内源性转录因子。Huang 等^[25]研究发现,YY1 过表达可促进肺癌细胞 N-cadherin 表达,抑制 E-cadherin 的表达,推动 EMT 进展,而通过敲低 SHH 阻断 Hedgehog 信号通路活化,可有效逆转 YY1 介导的 EMT 表型,抑制肺癌细胞侵袭转移。上述研究表明,Hedgehog 信号通路在肺癌细胞 EMT 进程中发挥重要调控作用,针对该通路的靶向干预为抑制肺癌转移提供了新的研究方向。

2.3 逆转肺癌细胞耐药

耐药性是肿瘤治疗的核心挑战,约 90% 的癌症死亡耐药性的产生密切相关。其形成机制主要涉及药物外排增加、药物代谢灭活、EMT 进程激活、CSCs 稳态维持以及 DNA 损伤修复途径的异常激活等^[26]。大量研究证实,Hedgehog 信号通路的异常激

活可赋予肺癌对化疗、EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)、放射治疗及免疫检查点抑制剂等多种治疗模式的耐药性^[27]。Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)是介导肿瘤细胞获得性耐药的关键基因,研究发现,KRAS^{G12C}抑制剂可通过上调 GLI1、PTCH1 蛋白表达,异常激活 Hedgehog 信号通路,进而增强 KRAS 启动子活性并促进 KRAS 再次表达,最终介导肺癌 H358、H23 细胞对 KRAS^{G12C}抑制剂产生耐药;而抑制该通路关键组分 SMO 可有效阻断 Hedgehog 信号传导,逆转该耐药表型,恢复肿瘤细胞对药物的敏感性^[28]。此外,糖酵解(Warburg 效应)诱导产生的反向 pH 梯度恰好满足了 PTCH1 介导的质子梯度相关性药物外排所需的理化条件,进而特异性激活了 PTCH1 的药物外排功能,降低胞内药物浓度,介导肿瘤耐药。因此,通过靶向抑制 PTCH1 表达来阻断其外排活性,可显著降低肿瘤细胞的治疗耐药性^[29]。综上,Hedgehog 信号通路是介导肿瘤多药耐药的关键调控节点,抑制该通路的异常激活可有效逆转肿瘤耐药,是提升肺癌综合治疗疗效的重要潜在手段。

2.4 调控血管生成

肿瘤血管生成是肺癌恶性进展的重要驱动力,新生血管可为肿瘤持续增殖提供营养与氧气供给,同时助力肿瘤细胞侵袭转移,并重塑肿瘤微环境的免疫抑制状态。该过程主要受血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子 1/2 (FGF1/2)、表皮生长因子(EGF)等多种促血管生成因子调控^[30]。Hedgehog 信号通路的异常活化可通过调控下游促血管生成分子的表达,深度参与肺癌血管生成过程。

作为 Hedgehog 通路的关键效应因子,GLI1 可通过增强自身转录活性与抑制蛋白降解的双重机制显著上调碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,bFGF 可分别与内皮细胞表面的成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1)和周细胞表面的成纤维细胞生长因子受体 2 (FGFR2)特异性结合,显著促进肿瘤血管生成^[31]。富含亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白-1 (LRG1)在肺癌组织中呈异常高表达,是调控肿瘤血管生成的重要上游分子。Wu 等^[32]研究证实,LRG1 可与 SHH 启动子区域的核因子- κ B 亚基 1 (NFKB1)结合,通过上调 SHH 表达来激活 Hedgehog 信号通路,从而诱导肺癌细胞血管生成。肝激酶 B1 (LKB1)是一种抑癌基因,Zheng 等^[33]研究发现 LKB1 过表达能够通过下调 SHH、PTCH、

SMO 及 GLI1 的 mRNA 转录水平,阻断 Hedgehog 通路激活,进而抑制 VEGF 表达,最终削弱肺癌细胞的血管生成能力。综上,Hedgehog 信号通路在肿瘤血管形成过程中承担关键调控功能,靶向干预该通路能为肺癌的抗血管生成治疗带来广阔前景。

2.5 阻滞肺癌细胞周期

细胞周期的精密调控是维持细胞正常增殖与分裂的基础。当信号通路传导异常、DNA 损伤修复失衡,或原癌基因与抑癌基因功能失调时,均会破坏该调控网络的稳态,进而导致细胞周期发生紊乱,最终驱动肿瘤的发生与发展^[34]。Hedgehog 信号通路作为构成细胞周期进程调控的关键网络节点,其活性变化与肿瘤细胞周期阻滞密切相关^[10,35]。机制研究发现,GLI 与周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制因子 p21 的表达密切相关。通过降低 GLI 的表达来阻断 Hedgehog 信号转导,可有效上调 p21 表达,从而诱导肿瘤细胞周期阻滞^[36]。蒋玮^[37]研究发现,正丁酸钠联合多西他赛能够通过下调 GLI1 的 mRNA 及蛋白表达水平,抑制 Hedgehog 通路,进而上调 p21 的表达,并降低 CDK1、CDK2 及细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)的表达,最终诱导 A549 细胞发生周期阻滞,抑制其增殖与侵袭能力。鉴于此,靶向干预 Hedgehog 通路,诱导肺癌细胞周期阻滞,是抑制肺癌恶性增殖的有效靶点策略。

2.6 诱导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡是机体高度保守的程序性细胞死亡过程,在维持组织稳态、清除异常增殖细胞、调控肿瘤发生发展及治疗响应中发挥核心作用。细胞凋亡进程受精密的分子网络调控,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族(Caspase)为关键执行分子,B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2 拮抗剂/杀伤蛋白(Bak)等则构成核心凋亡调控元件^[38-39]。Hedgehog 信号通路在维系肿瘤细胞增殖与凋亡的稳态平衡中发挥关键作用,其异常激活可显著抑制凋亡发生并增强细胞恶性增殖,进而驱动肿瘤的发生与进展^[40]。

白细胞介素-24 (IL-24)属于 IL-10 细胞因子家族。研究证实,IL-24 可通过下调 GLI1 表达抑制 Hedgehog 通路异常活化,进而下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,上调 cleaved Caspase-3、cleaved-PARP 的表达,有效诱导肺癌 H1299 细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖^[41]。Song 等^[42]研究发现,LKB1 过表达可显著抑制 SHH、PTCH、SMO、GLI1 的表达,阻断

Hedgehog 信号通路激活, 通过上调促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase-3、cleaved PARP, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 诱导肺癌 A549、H1299 细胞凋亡, 阻滞肿瘤生长。综上, Hedgehog 通路在肿瘤细胞凋亡调控网络中占据重要地位, 阻断该通路异常激活可有效调控凋亡相关分子的表达, 启动肿瘤细胞凋亡程序, 在肺癌靶向治疗中具有重要应用潜力。

2.7 调控肺癌细胞自噬

细胞自噬作为进化上高度保守的胞内降解途径, 在保障细胞质物质更新及维持细胞内环境稳态方面具有关键调控作用^[43]。Hedgehog 信号通路是调控肺癌细胞自噬的核心上游信号轴, 可通过调控自噬相关分子的表达与功能, 深度参与肺癌的恶性进展过程^[44]。Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3 (Bnip3) 为定位于线粒体外膜的蛋白, 研究发现其可通过 BH3 结构域竞争性结合 Bcl-2, 促使 Bcl-2 与自

噬核心蛋白 Beclin1 解离, 释放游离型 Beclin1 以启动细胞自噬。近年来的研究表明, Hedgehog 信号通路的异常激活可显著下调 Bnip3 表达, 继而抑制 Beclin1 的功能与表达, 最终对细胞自噬产生显著的抑制效应, 反之, 通过抑制 Hedgehog 通路可有效解除该抑制效应, 显著激活肺癌细胞自噬反应^[45-46]。

环巴胺是特异性 SMO 抑制剂, 可精准阻滞 Hedgehog 信号通路活化。进而显著上调微管相关蛋白 1 轻链 3-II 型 (LC3II)、Beclin1 的表达, 诱导 A549 细胞发生自噬, 进而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭^[47]。综上, 靶向抑制 Hedgehog 信号通路可有效激活肺癌细胞自噬, 抑制肿瘤恶性生物学行为, 为肺癌的机制研究与靶向治疗提供了新的理论依据。

Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制总结见图 1。

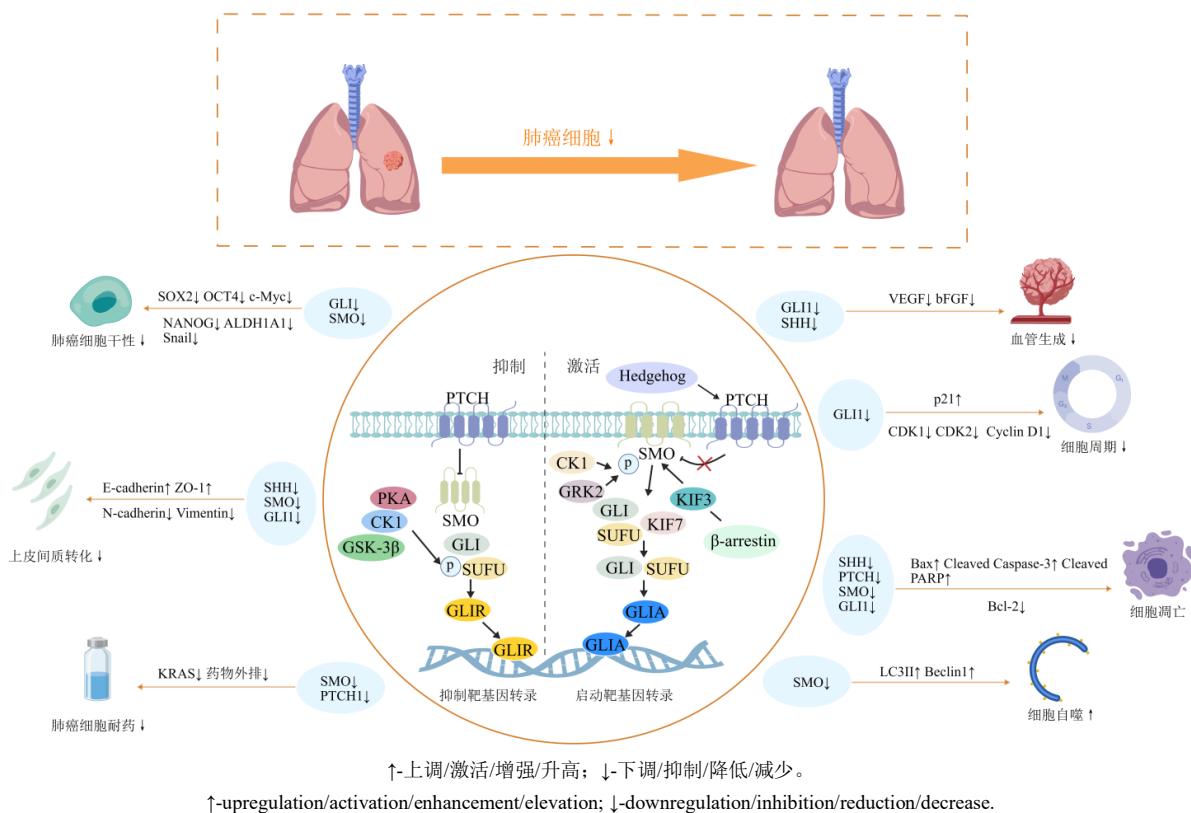


图 1 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制 (created with BioGDP.com^[48])

Fig. 1 Mechanism of action of Hedgehog signaling pathway in treatment of lung cancer (created with BioGDP.com^[48])

3 中医药调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用

3.1 中药活性成分及衍生物

3.1.1 生物碱类 生物碱是药用植物中广泛存在的天然活性成分, 多种生物碱被证实具有显著抗肿瘤活性, 可通过诱导凋亡、逆转耐药、抑制干性及

阻滞周期等机制发挥疗效^[49]。小檗碱 (BBR) 是一种从黄连、黄柏植物中提取的异喹啉类生物碱, 其主要通过诱导肺癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞迁移、侵袭及远处转移等多种途径发挥抗肿瘤作用^[50]。孙彦珍等^[51]研究发现, BBR 可降低

PTCH1、SHH、GLI1、SMO 的表达,抑制 Hedgehog 信号通路异常激活;同时下调细胞增殖相关核抗原(Ki-67)的表达,抑制 CD133⁺肺癌干细胞增殖,并通过上调 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导其凋亡,发挥抑癌作用。苦参碱是来源于苦参、山豆根等中药的天然喹啉类生物碱,其主要通过逆转肺癌细胞耐药,抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡,阻滞 EMT 进程等多种途径发挥抗肺癌效应^[52]。赵迎杰等^[53]研究发现,苦参碱与顺铂(DDP)联合干预通过显著下调 SHH、PTCH1、GLI1 蛋白的表达水平,抑制 Hedgehog 信号通路激活,有效抑制肺癌 A549 细胞增殖并诱导其凋亡,从而协助提升 A549 细胞的 DDP 化疗敏感性。藜芦胺(VTM)是提取自百合科藜芦属植物的天然生物碱,兼具抗肿瘤、抗炎、降压等多种药理活性^[54]。Lee 等^[55]研究发现 VTM 可降低 SMO、SHH、GLI1 的表达,抑制 Hedgehog 信号异常激活;同时下调细胞周期相关蛋白(Cyclin)D1、Cyclin B1、CDK4 的表达,将肺癌 A549 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,有效抑制肿瘤细胞异常增殖。此外,VTM 还可下调 N-cadherin、扭曲蛋白(Twist)、Snail 表达,阻滞肺癌细胞 EMT 进程,抑制肿瘤侵袭转移。介藜芦碱(JER)与藜芦胺结构相似,同为藜芦属植物的活性生物碱,是藜芦发挥抗肿瘤作用的主要物质基础之一^[56]。Lei 等^[57]研究表明,JER 可呈剂量相关性降低 SHH、PTCH1、SMO、GLI1 的表达水平,抑制 Hedgehog 信号通路;同时上调自噬标志物 LC3-II 及凋亡关键蛋白 cleaved Caspase-3 表达,诱导肺癌 A549、H1299 细胞自噬与凋亡,显著抑制肺癌细胞的增殖与生长。

吴茱萸碱(EVO)是来源于芸香科植物吴茱萸的吲哚类生物碱,其主要通过抑制诱导肺癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、调节肿瘤免疫微环境等多种途径发挥抗肺癌活性^[58]。研究发现,EVO 可降低 SHH、GLI1 蛋白及 mRNA 的表达水平,抑制 Hedgehog 信号通路活性,并上调 Caspase-3、Caspase-8 的表达,下调抗凋亡蛋白生存素(Survivin)、Bcl-2 的表达,诱导肺癌 A549 细胞凋亡。此外,其可通过降低 Cyclin B1 表达,将肺癌细胞周期阻滞在 G₂/M 期^[59],阻断肿瘤细胞的增殖进程。

综上,BBR、苦参碱、VTM、JER 等多种中药生物碱均可靶向抑制 Hedgehog 信号通路的级联异常活化,通过诱导肺癌细胞自噬与凋亡、降低肿瘤细胞干性、逆转化疗耐药、阻断 EMT 进程及阻滞细胞周期

等多重机制,展现出显著的抗肺癌药理活性。

3.1.2 皂苷类 中药皂苷类作为天然生物活性成分,兼具“扶正祛邪”的抗癌功效,既能重塑肺癌免疫微环境以增强机体免疫,也可通过诱导凋亡、抑制 EMT 及抑制血管生成,遏制肿瘤增殖、侵袭与转移^[60]。人参皂苷 Rh₂(G-Rh₂)为人参属植物特征性四环三萜皂苷,其主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞糖酵解通路、下调胞内乳酸含量等多条通路实现抗肺癌作用^[61]。Zhang 等^[62]研究证实,G-Rh₂ 能够下调 SMO、GLI1、GLI2、GLI3 蛋白表达,阻断 Hedgehog 信号通路活化;同时上调上皮标志物 E-cadherin、下调 Vimentin 表达,阻滞人肺癌 A549 细胞发生 EMT,最终显著抑制 A549 细胞的增殖与侵袭速率。人参皂苷 Rb₁(G-Rb₁)提取自人参、三七等中药材,兼具抗肿瘤、神经保护、抗衰老等多重药理活性^[63]。现有研究表明,G-Rb₁ 与 DDP 联合干预时,可同步下调 SHH、PTCH1、GLI2 的 mRNA 及蛋白表达,抑制 Hedgehog 通路异常激活;同时减少肿瘤细胞药物外排,提升胞内 DDP 蓄积浓度,有效逆转 DDP 耐药 A549/DDP 细胞的化疗抵抗^[64]。20(S)-人参皂苷 Rg₃ 为人参核心皂苷活性组分,抗肿瘤作用明确^[65]。该成分可下调 GLI1 蛋白表达,抑制 Hedgehog 信号通路;同时上调 E-cadherin、降低 N-cadherin 与 Vimentin 表达,阻断肺癌 A549 细胞 EMT 进程,进而抑制肿瘤细胞增殖与侵袭行为^[66]。黄芪甲苷(ASIV)为黄芪主要活性成分之一,其抗肺癌机制涵盖抑制肿瘤细胞增殖、阻断细胞迁移侵袭、调控肿瘤免疫微环境等多个层面^[67]。Xiu 等^[68]研究证实,ASIV 可下调表皮调节素(EREG)、E 表皮生长因子受体家族(ErbB)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、GLI1 表达,阻滞 EREG/ErbB/ERK/Hedgehog 级联通路;同时降低 c-MYC、NANOG、SOX2 干性相关基因表达,削弱紫杉醇耐药 A549/TR 细胞的干细胞特性,明显恢复耐药细胞对紫杉醇的药物敏感性。

基于上述实验结果,G-Rh₂、G-Rb₁、20(S)-人参皂苷 Rg₃、ASIV 等皂苷类活性成分可通过靶向调控 Hedgehog 信号级联通路上下游相关蛋白的表达,有效阻断该通路的信号转导,进而诱导肺癌细胞凋亡、抑制细胞上皮间质转化进程并提高药物敏感性,发挥显著的抗肺癌作用。

3.1.3 萜类 萜类化合物广泛分布于植物、微生物及动物体内,兼具增效减毒与逆转耐药的作用,可通

过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、抗血管生成与抑制肿瘤转移等多重机制发挥抗肿瘤活性,在肿瘤防治领域具备独特应用价值^[69]。扁蒴藤素(PT)是提取自卫矛科南蛇藤属植物的天然木栓烷型五环三萜化合物,可通过逆转肿瘤化疗耐药、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖等途径发挥抗肿瘤作用^[70]。现有研究证实,PT 能够下调 GLI1 蛋白表达抑制 Hedgehog 信号通路;同时降低 CD31、PDGFR- β 、VEGFR2 等血管相关蛋白表达,降低肿瘤微血管密度(MVD)与周细胞覆盖率,抑制 H1299 细胞裸鼠皮下移植瘤的生长与新生血管形成^[71]。雷公藤甲素(TP)为卫矛科雷公藤属植物特有的环氧二萜内酯单体,可通过抑制肺癌细胞增殖与迁移、升高细胞活性氧(ROS)水平、诱导肿瘤细胞凋亡等多条通路发挥抗肺癌活性^[72]。Li 等^[73]研究表明,TP 可剂量相关性下调肝细胞核因子 1 α (HNF1A)、SHH、PTCH1、GLI2、GLI3 表达,阻断 HNF1A/SHH 信号轴与下游 Hedgehog 通路活化;同时下调多药耐药蛋白 1(ABCB1)表达,减少细胞内紫杉醇外排,在细胞模型(A549/PR、H460/PR)及肺癌荷瘤裸鼠体内均能恢复肿瘤对紫杉醇的敏感性,实现体内外逆转紫杉醇耐药。葫芦素 B(CucB)是葫芦科植物来源的氧化四环三萜活性成分,可通过阻滞肺癌细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭转移发挥抗肺癌作用^[74]。CucB 可浓度相关性下调 SMO、GLI1 的基因与蛋白表达,抑制 Hedgehog 通路活化;一方面上调抑凋亡蛋白 p53、促凋亡蛋白 Bax,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,诱导 DDP 耐药 A549/DDP 细胞凋亡;另一方面上调周期抑制蛋白 p21,下调 CDK2、CDK4、Cyclin D1、Cyclin E1,将耐药肺癌细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,多靶点发挥抗肺癌效果^[75]。

综上,PT、TP、CucB 等萜类化合物均可靶向调控 Hedgehog 信号通路:通过抑制通路关键分子表达阻断通路过度激活,进一步介导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管新生、逆转化疗耐药、阻滞细胞周期,最终抑制肺癌增殖与转移,在肺癌靶向治疗中具备良好研发与应用潜力。

3.1.4 醌类 紫草素(SH)是一种源自紫草属植物的天然萘醌类成分,其主要通过抑制肺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和迁移等多种途径发挥抗肺癌作用^[76]。研究发现,SH 可通过降低 SHH、PTCH、SMO、Gli1、Gli2 蛋白的表达,抑制 Hedgehog 信号通路活化;一方面上调促凋亡相关分子 Bax、脂

肪酸合成酶(Fas)、PARP1、Caspase-3 及周期抑制蛋白 p21 的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、增殖标志物 Ki-67、周期蛋白 Cyclin D1、微染色体维持蛋白 2(MCM2)的表达,诱导 A549 细胞凋亡;另一方面下调 HIF-1 α 、VEGF、N-cadherin、Snail 的表达,上调上皮标志物 E-cadherin 的表达,抑制肿瘤血管生成与 EMT 进程,最终发挥显著的抗肺癌效果^[77]。

3.1.5 黄酮类 槲皮素(QUE)广泛分布于紫花地丁、仙鹤草、车前子、三七等中药中的黄酮类化合物,其可通过抑制肿瘤细胞生长、侵袭和转移,促进细胞凋亡发挥抗肺癌活性^[78]。朱剑云等^[79]研究发现,QUE 可以降低 Gli1、Gli2 和 SHH 蛋白表达,抑制 Hedgehog 信号通路,并上调 Bax、cleaved-Caspase 3 表达,下调 Bcl-2、CyclinD1 及增殖标志物 PCNA 的表达,诱导 A549 细胞凋亡,此外,QUE 还可降低分化簇 133(CD133)、分化簇 44(CD44)、ALDH1A1 等干细胞标志物的表达,从而有效减弱肺癌细胞干性,展现出良好的抗肺癌活性。

3.1.6 多糖类 槐耳多糖是药用真菌槐耳中的核心天然多糖,可通过抑制肺癌细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻断肿瘤血管生成发挥抗肺癌功效^[80]。曲锋等^[81]研究证实,槐耳多糖可下调 SHH、GLI1 表达以抑制 Hedgehog 信号通路,上调 Caspase-3 诱导 A549 细胞凋亡;同时下调 VEGF 及其受体 VEGFR2 表达,有效抑制肺癌组织微血管形成。

3.1.7 酚类 姜黄素(CUR)为姜黄中分离得到的多酚类化合物,具备显著抗癌活性^[82]。Zhu 等^[83]研究显示,CUR 可呈浓度相关性下调 SHH、SMO、GLI1、GLI2,抑制 Hedgehog 通路激活;显著降低干细胞标志物 CD133、CD44、ALDH1A1、NANOG、OCT4 的基因与蛋白表达,削弱 A549、H1299 细胞干细胞特征;上调 Bax 及活化型 Caspase-3、8、9,下调 Bcl-2,启动肺癌细胞凋亡,进而抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭。

3.1.8 衍生物类 白桦酸衍生物 11a 以白桦酸为母核,经 C-2 位芳香杂环取代修饰得到,属于中药天然活性成分改造衍生物。Frydrych 等^[84]研究发现,该衍生物可下调 GLI1 蛋白表达,阻断 Hedgehog 级联信号通路;同时抑制 Cyclin D1、神经母细胞瘤来源的 Myc(N-Myc)、Bcl-2 表达,激活 A549 细胞凋亡反应,有效抑制肺癌细胞增殖生长。

各类中药活性成分及其衍生物通过靶向调控 Hedgehog 信号通路干预肺癌的作用机制汇总见表 1。

表 1 中药活性成分及衍生物调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制

Table 1 Mechanisms of active ingredients and derivatives of traditional Chinese medicine in regulating Hedgehog signaling pathway for treatment of lung cancer

分类	中药活性成分/衍生物	来源	模型	剂量	调控 Hedgehog 信号通路	作用机制
生物碱类	BBR ^[51]	黄连	CD133 ⁺ 细胞	20 mg·L ⁻¹	PTCH1、SHH、GLI1、SMO↓	Bax↑, Ki-67、Bcl-2↓, 凋亡↑
	苦参碱 ^[53]	苦参	A549 细胞	0.22 g·L ⁻¹	SHH、PTCH1、GLI1↓	凋亡↑, 增强治疗敏感性
	VTM ^[55]	藜芦	A549、H358、H1299 细胞	50 μmol·L ⁻¹	SMO、SHH、GLI1↓	Cyclin D1、Cyclin B1、CDK4、N-cadherin、Twist、Snail↓, EMT↓, 细胞周期阻滞↑
	JER ^[57]	藜芦	A549、H1299 细胞	5、10 μmol·L ⁻¹	SHH、PTCH1、SMO、GLI1↓	LC3-II、Cleaved Caspase-3↑, 自噬、凋亡↑
	EVO ^[59]	吴茱萸	A549 细胞	1、2.5 μmol·L ⁻¹	SHH、GLI1↓	Caspase-3、Caspase-8↑, Survivin、Bcl-2、Cyclin B1↓, 凋亡↑, 细胞周期阻滞↑
皂苷类	G-Rh ₂ ^[62]	人参	A549 细胞	50、100 μmol·L ⁻¹	SMO、GLI1、GLI2、GLI3↓	E-cadherin↑, Vimentin↓, EMT↓
	G-Rb ₁ ^[64]	人参	A549/DDP 细胞	6、13、28 μmol·L ⁻¹	SHH、PTCH1、GLI2↓	逆转耐药
	20(S)-人参皂苷 Rg ₃ ^[66]	人参	A549 细胞	25、75、125 μg·L ⁻¹	GLI1↓	E-cadherin↑, N-cadherin、vimentin↓, EMT↓
	ASIV ^[68]	黄芪	A549/TR 细胞	0.1 μmol·L ⁻¹	EREG、ErbB、ERK、GLI1↓	c-MYC、NANOG、SOX2↓, 细胞干性↓, 提升紫杉醇敏感性
萜类	PT ^[71]	南蛇藤	肺癌 BALB/c 裸鼠模型	0.2、0.4 mg·kg ⁻¹	GLI1↓	CD31、PDGFR-β、VEGFR2↓, 血管生成↓
	TP ^[73]	雷公藤	A549/PR、H460/PR 细胞、肺癌 BALB/c 裸鼠	50、100 nmol·L ⁻¹ (细胞) 0.1 mg·kg ⁻¹ (动物)	HNF1A、SHH、PTCH1、GLI2、GLI3↓	ABCB1↓, 逆转耐药
	CucB ^[75]	瓜蒂	A549/DDP 细胞	0.005、0.01、0.02 μmol·L ⁻¹	GLI1、SMO↓	p53、Bax、p21↑, Bcl-2、CDK2、CDK4、CyclinD1、CyclinE1↓, 凋亡↑, 细胞周期阻滞↑
醌类	SH ^[77]	紫草	A549 细胞	10、15、20 μmol·L ⁻¹	SHH、PTCH、SMO、GLI1、GLI2↓	Bax、Fas、PARP1、Caspase-3、p21、E-cadherin↑, Bcl-2、Ki-67、Cyclin D1、MCM2、HIF-1α、VEGF、N-cadherin、Snail↓, 凋亡↑, 血管生成、EMT↓
黄酮类	QUE ^[79]	槲树	A549 细胞	25、50、100 μmol·L ⁻¹	GLi1、GLi2、SHH↓	Bax、Cleaved Caspase-3↑, Bcl-2、CyclinD1、PCNA、CD133、CD44、ALDH1A1↓, 凋亡↑, 细胞干性↓
多糖类	槐耳多糖 ^[81]	槐耳	A549 细胞	2、5、10 μg·mL ⁻¹	SHH、GLI1↓	Caspase-3↑, VEGF、VEGFR2↓, 凋亡↑, 血管生成↓
衍生物类	白桦酸衍生物 11a ^[84]	白桦树	A549 细胞	10、20、40 μmol·L ⁻¹	GLI1↓	Cyclin D1、N-Myc、Bcl-2↓, 凋亡↑

表 1 (续)

分类	中药活性成分/衍生物	来源	模型	剂量	调控 Hedgehog 信号通路	作用机制
酚类	CUR ^[83]	姜黄	A549、H1299 细胞	5、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、SMO、GLI1、GLI2↓	Bax、cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9↑, Bcl-2、CD133、CD44、ALDH1A1、NANOG、OCT4↓, 凋亡↑, 细胞干性↓

↑-上调/激活/增强/升高; ↓-下调/抑制/降低/减少。

↑-upregulation/activation/enhancement/elevation; ↓-downregulation/inhibition/reduction/decrease.

3.2 中药提取物

多种中药提取物能通过靶向 Hedgehog 信号通路的关键节点,多层次地发挥抗肺癌作用。半枝莲甲醇提取物可降低 SHH、PTCH、SMO 和 GLI1 的 mRNA 和蛋白表达水平,抑制 Hedgehog 信号通路,并下调 Cyclin A、Cyclin B、CDK1、CDK4 的表达,诱导肺癌 A549、H1299 细胞 G₁/S 期阻滞,从而抑制其增殖、侵袭及转移^[85]。冬虫夏草乙醇提取物通过降低 SMO、PTCH1、GLI1、GLI2 的表达,抑制 Hedgehog 信号通路激活,并上调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 的表达,下调 Bak、Bcl-2、B 细胞淋巴瘤超大蛋白(Bcl-xL)的表达,从而诱导肺癌 A549 细胞凋亡^[86]。睡茄乙醇提取物联合电离辐射(IR)可显著降低 SHH、SMO、GLI1、PTCH1 的 mRNA 表达水平,抑制 Hedgehog 信号通路激活,并下调 OCT4、SOX2、CD133、ABCG2、NANOG 的 mRNA 水平,进而减弱肺癌细胞干性,此外,该联合处理还可上调 Bax、E-cadherin 表达,下调 Bcl-2、Vimentin、Snail-1、 α -SMA 的表达,从而诱导其

凋亡、阻滞 EMT 进程,显著缩小 Wistar 肺癌大鼠肿瘤体积^[87]。

综上所述,半枝莲提取物、冬虫夏草提取物、睡茄提取物可通过调控 Hedgehog 信号通路,阻滞肺癌细胞周期、诱导凋亡、减弱细胞干性特征、抑制 EMT 进程,为治疗肺癌提供了新的潜在靶点和策略,具有重要的理论意义与临床应用前景。

中药提取物调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制总结见表 2。

3.3 中药复方

中药复方依托中医辨证论治核心理论,严格遵从君臣佐使配伍规律,形成多组分、多靶点协同作用的复杂干预体系,可针对肺癌患者复杂病理状态实施系统性整体调控,其临床有效性与安全性已在大量实践中得到充分证实。二陈汤主要由半夏、陈皮、茯苓等药物组成,具有燥湿化痰、理气和中的功效,研究发现,二陈汤联合 DDP 可显著减少 GLI1、SMO、SHH、PTCH1 的表达水平,抑制 Hedgehog 通路的信号转导,从而协助增强 DDP 治

表 2 中药提取物调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制

Table 2 Mechanism of action of herbal extractions in treatment of lung cancer via modulation of Hedgehog signaling pathway

中药提取物	来源	动物/细胞模型	剂量	调控 Hedgehog 信号通路	抗肿瘤作用机制
半枝莲甲醇提取物 ^[85]	半枝莲	A549、H1299 细胞	30、60、90 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SHH、PTCH、SMO、GLI1↓	Cyclin A、Cyclin B、CDK1、CDK4↓, 细胞周期阻滞↑
冬虫夏草乙醇提取物 ^[86]	冬虫夏草	A549 细胞	100、500、1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SMO、PTCH1、GLI1、GLI2↓	cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9↑, Bak、Bcl-2、Bcl-xL↓, 凋亡↑
睡茄乙醇提取物 ^[87]	睡茄	Wistar 肺癌大鼠模型	500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	SHH、SMO、GLI-1、PTCH1↓	OCT4、SOX2、CD133、ABCG2、NANOG、Bcl-2、Vimentin、Snail-1、 α -SMA↓, Bax、E-cadherin↑, 干性、EMT↓, 凋亡↑

↑-上调/激活/增强/升高; ↓-下调/抑制/降低/减少。

↑-upregulation/activation/enhancement/elevation; ↓-downregulation/inhibition/reduction/decrease.

疗敏感性，抑制侵袭和转移，最终抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠皮下转移瘤生长^[88]。醒消丸主要是由雄黄、麝香、乳香等药物组成，具有消肿散结、活血止痛的功效^[89]。研究发现，醒消丸可以降低 SMO、GLI1 蛋白的表达，抑制 Hedgehog 信号通路活性，并下调 SOX2、ALDH1A1 蛋白的表达，从而减弱肺癌细胞干性，最终显著抑制裸鼠异种移植瘤生长^[90]。理肺消积丸主要由人参、川乌、大黄等药物组成，具有消痰化痞，化癥消积的功效，其含药血清可显著降低 PTCH1、SMO、GLI1 的表达，抑制 Hedgehog 信号通路，并下调 Cyclin D1 的表达，将细胞阻滞于 G₁ 期，进而抑制肺癌 A549 细胞的增殖和迁移能力^[91]。补肾疏肝方主要由五味子、白芍、郁金等药物组成，具有补肾疏肝、化痰散结、养血理气的功效，补肾疏肝方含药血清可显著降低 SHH、PTCH1、GLI1 蛋白的表达，抑制 Hedgehog 信号通路活性，并呈剂量相关性下调 *Ang2*、*VEGF* mRNA 的表达，抑制肺癌 A549 细胞血管生成，同时显著提高自噬体和自噬溶酶体数量，促进 A549 细胞自噬^[92]。温下方主要由附子、大黄、当归等药物组成，具有益

气温阳、逐瘀祛毒的功效，温下方醋酸乙酯提取部位（WFEA）可显著降低 PTCH1、SMO、p-SMO、GLI1 蛋白的表达，抑制 Hedgehog 信号通路活性，显著缩小 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤的体积，抑制其生长、增殖和侵袭^[93]。玄丹清金颗粒主要由玄参、丹皮、白芍等药物组成，具有养阴清热解毒的功效，其含药血清联合奥西替尼可显著降低 PTCH2、SMO、GLI1、GLI2、GLI3 等蛋白的表达，抑制 Hedgehog 信号通路，并下调 OCT4、NANOG、SOX2 的表达，抑制奥西替尼耐药 PC9/OR 细胞的干性，最终显著逆转 PC9/OR 细胞对奥希替尼的耐药性^[94]。

综上，二陈汤、醒消丸、理肺消积丸、补肾疏肝方等中药复方通过靶向作用于 Hedgehog 信号级联通路，诱导肺癌细胞自噬、逆转耐药，同时减弱细胞干性、阻滞细胞周期进程并抑制肿瘤血管生成，在肺癌治疗中疗效确切，为完善肺癌综合治疗体系提供了新的思路与潜在临床应用策略。

中药复方调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制总结见表 3。中医药调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制见图 2。

表 3 中药复方调控 Hedgehog 信号通路治疗肺癌的作用机制

Table 3 Mechanisms of Chinese herbal compounds regulating Hedgehog signaling pathway in treatment of lung cancer

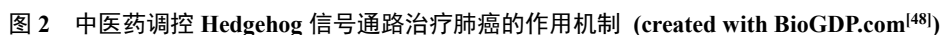
中药复方	动物/细胞模型	给药剂量	调控 Hedgehog 信号通路	抗肺癌作用机制
二陈汤 ^[88]	Lewis 肺癌小鼠	27 g·kg ⁻¹	GLI1、SMO、SHH、PTCH1↓	侵袭、转移↓，逆转耐药
醒消丸 ^[90]	肺癌 BALB/c 裸鼠模型	1.8 g·kg ⁻¹	SMO、GLI1↓	SOX2、ALDH1A1↓，细胞干性↓
理肺消积丸 ^[91]	A549 细胞	10%含药血清	PTCH1、SMO、GLI1↓	Cyclin D1↓，细胞周期阻滞↑
补肾疏肝方 ^[92]	A549 细胞	1.25、2.50、3.75 g·mL ⁻¹	SHH、PTCH1、GLI1↓	Ang2、VEGF↓，自噬体、自噬溶酶体数量↑，血管生成↓，自噬↑
温下方 ^[93]	肺癌 BALB/c 裸鼠模型	100、200、400 mg·kg ⁻¹	PTCH1、SMO、p-SMO、GLI1↓	增殖、侵袭↓
玄丹清金颗粒 ^[94]	PC9/OR 细胞	40%含药血清	PTCH2、SMO、GLI1、GLI2、GLI3↓	OCT4、NANOG、SOX2↓，细胞干性↓，逆转耐药

↑-表示上调/激活/增强/升高； ↓-表示下调/抑制/降低/减少。
 ↑-indicates upregulation/activation/enhancement/elevation; ↓-indicates downregulation/inhibition/reduction/decrease.

4 结语与展望

综上，Hedgehog 信号通路在肺癌的发生与演进过程中扮演着核心调控角色，已成为肺癌靶向治疗领域的研究热点。现有研究证实，中医药凭借其多维度干预优势，可通过调控该通路的信号传导，在肺癌治疗中发挥重要作用。在抗肺癌的分子机制层面，皂苷类、生物碱类、萜类及黄酮类等多种天然活性成分，以及半枝莲、冬虫夏草、睡茄等中药提

取物，与二陈汤、醒消丸、补肾疏肝方、温下方等经典方剂能够通过多途径、多层面的方式调控 Hedgehog 及其交互信号通路，其具体作用机制主要包括诱导肺癌细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、阻滞细胞周期进程、削弱肺癌干细胞干性、逆转多药耐药性、抑制 EMT 进程以及诱导细胞自噬等，发挥系统性的抗肿瘤效应，为开发新型抗肺癌药物或联合治疗方案提供了坚实的理论依据。



中医药在抗肺癌领域的研究已获得一定进展,但仍存在诸多不足:①中医药通过抑制 Hedgehog 信号通路抗肺癌的作用机制多是抑制肺癌干细胞特性、阻止 EMT 进程、诱导肺癌细胞凋亡及逆转耐药,其中阻止细胞周期、诱导细胞自噬等较少,该通路还可能通过其他多种机制参与调控肺癌的发生发展,相关作用机制仍有待进一步深入探究与阐明;②中药活性成分较为丰富,现有研究主要集中于皂苷类与生物碱类,对多糖类、醌类、黄酮类及衍生物等其他潜在活性物质的探讨相对匮乏,需进一步深化并系统阐明更多中药活性成分抗肺癌的药理作用与机制;③目前相关研究多局限于体外细胞及动物实验层面,其在人体内的临床疗效及转化潜力尚待明确,需进一步拓展高水平的临床研究,以验证其在人体中的实际应用价值;④中医药调控 Hedgehog 信号通路抗肺癌的机制研究主要聚焦于中药单体活性成分,对中药提取物及中药复方的研究相对不足,应进一步加强中药提取物与复方体系干预该通路的机制探讨;⑤肺癌的发生与演进是多条信号通路复杂交互作用的结果,中医药的抗肿瘤效应亦不局限于对单一 Hedgehog 信号通路的干预,应需进一步深化多通路串扰与协同抗肺癌的机制探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

[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] Liu S Y, Xu T, Cao X J, et al. Histological transformation in lung cancer: Mechanisms, clinical characteristics, and therapeutic approaches [J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2025, 1880(5): 189413.
- [3] Ettinger D, Wood D, Aisner D, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [4] Su P L, Furuya N, Asrar A, et al. Recent advances in therapeutic strategies for non-small cell lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 35.
- [5] Kang Y, Zheng H M, Wen Q Y, et al. The role of hedgehog signaling in non-small cell lung cancer: Targeting tumor invasion, therapy resistance and novel therapeutic strategies [J]. Int J Biol Sci, 2026, 22(2): 701-712.
- [6] 洪梅, 唐若天, 赵乃义, 等. 中药调控免疫微环境干预肺癌的研究进展 [J]. 中草药, 2026, 57(9): 3622-3635. Hong M, Tang R T, Zhao N Y, et al. Research progress on traditional Chinese medicine-regulated immune microenvironment for lung cancer intervention [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(9): 3622-3635.
- [7] Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* [J]. Nature, 1980, 287(5785): 795-801.
- [8] Shen D Y, Xia Y W, Fu Y H, et al. Hedgehog pathway and cancer: A new area (Review) [J]. Oncol Rep, 2024, 52(3): 116.
- [9] Ma C, Hu K, Ullah I, et al. Molecular mechanisms involving the sonic hedgehog pathway in lung cancer therapy: Recent advances [J]. Front Oncol, 2022, 12: 729088.
- [10] Sigafoos A N, Paradise B D, Fernandez-Zapico M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: Transduction, regulation, and implications for disease [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.
- [11] Hu Y C, Peng L R, Zhuo X Y, et al. Hedgehog signaling pathway in fibrosis and targeted therapies [J]. Biomolecules, 2024, 14(12): 1485.
- [12] Rimkus T K, Carpenter R L, Qasem S, et al. Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: Review of smoothened and GLI inhibitors [J]. Cancers, 2016, 8(2): 22.
- [13] Dennler S, André J, Alexaki I, et al. Induction of sonic hedgehog mediators by transforming growth factor- β : Smad3-dependent activation of Gli2 and Gli1 expression *In vitro* and *In vivo* [J]. Cancer Res, 2007, 67(14): 6981-6986.
- [14] Sicurella M, De Chiara M, Neri L M. Hedgehog and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways involvement in leukemic malignancies: Crosstalk and role in cell death [J]. Cells, 2025, 14(4): 269.
- [15] Mazzà D, Infante P, Colicchia V, et al. PCAF ubiquitin ligase activity inhibits Hedgehog/Gli1 signaling in p53-dependent response to genotoxic stress [J]. Cell Death Differ, 2013, 20(12): 1688-1697.
- [16] Katoh M, Katoh M. WNT signaling and cancer stemness [J]. Essays Biochem, 2022, 66(4): 319-331.
- [17] Dakal T C, Bhushan R, Xu C M, et al. Intricate relationship between cancer stemness, metastasis, and drug resistance [J]. MedComm, 2024, 5(10): e710.
- [18] Pádua D, Figueira P, Ribeiro I, et al. The relevance of transcription factors in gastric and colorectal cancer stem cells identification and eradication [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 442.
- [19] Ooki A, Dinalankara W, Marchionni L, et al. Epigenetically regulated PAX6 drives cancer cells toward a stem-like state via GLI-SOX2 signaling axis in lung adenocarcinoma [J]. Oncogene, 2018, 37(45): 5967-5981.
- [20] Qi H, Li W, Zhang J, et al. Glioma-associated oncogene homolog 1 stimulates FOXP3 to promote non-small cell lung cancer stemness [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(5): 1839-1850.
- [21] Choi H S, Kim S L, Kim J H, et al. The FDA-approved anti-asthma medicine ciclesonide inhibits lung cancer stem cells through hedgehog signaling-mediated SOX2 regulation [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1014.
- [22] 郑夏菲, 李东东, 刘培民. 中医药调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肿瘤的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(15): 268-276. Zheng X F, Li D D, Liu P M. Research progress on antitumor effect of AMPK/mTOR signaling pathway regulated by traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(15): 268-276.
- [23] Chen H L, Yang D H, Wang Y C, et al. Activation of the Hedgehog pathway mediates resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. J Cancer, 2022, 13(3): 987-997.
- [24] Jian W, Bai Y L, Li X, et al. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells by activating the sonic hedgehog signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5386-5395.
- [25] Huang T H, Ren K Q, Ling X A, et al. Transcription factor *Yin Yang* 1 enhances epithelial-mesenchymal transition, migration, and stemness of non-small cell lung cancer cells by targeting sonic hedgehog [J]. Mol Cell Biochem, 2025,

- 480(3): 1831-1843.
- [26] Dhanyamraju P K. Drug resistance mechanisms in cancers: Execution of pro-survival strategies [J]. *J Biomed Res*, 2024, 38(2): 95.
- [27] Giroux-Leprieur E, Costantini A, Ding V W, et al. Hedgehog signaling in lung cancer: From oncogenesis to cancer treatment resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2835.
- [28] Lee C, Yi J, Park J, et al. Hedgehog signalling is involved in acquired resistance to KRAS^{G12C} inhibitors in lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 56.
- [29] Kovachka S, Mallocci G, Simsir M, et al. Inhibition of the drug efflux activity of Ptc1 as a promising strategy to overcome chemotherapy resistance in cancer cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 236: 114306.
- [30] Ngaha T Y S, Zhilenkova A V, Essogmo F E, et al. Angiogenesis in lung cancer: Understanding the roles of growth factors [J]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4648.
- [31] Lei X P, Li Z, Huang M T, et al. Gli1-mediated tumor cell-derived bFGF promotes tumor angiogenesis and pericyte coverage in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 83.
- [32] Wu H, Zeng C, Wu G D, et al. Exosomal LRG1 derived from highly metastatic non-small cell lung cancer cells accelerates growth, metastasis, and angiogenesis by transcriptional factor NFKB1-mediated SHH upregulation [J]. *Cell Signal*, 2026, 138: 112276.
- [33] Zheng G, Song K, Zhao Y. Liver kinase B1 suppresses metastasis and angiogenesis of lung cancer: Involvement of the Shh signaling pathway [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(3): 367-376.
- [34] Zhong J, Liu J, Tang X, et al. Cell cycle proteins: Linking the cell cycle to tumors [J]. *Oncol Res*, 2025, 33(6): 1335-1346.
- [35] Wei X, Liu W, Wang J Q, et al. "Hedgehog pathway": A potential target of itraconazole in the treatment of cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(2): 297-304.
- [36] Nagao H, Ijiri K, Hirotsu M, et al. Role of GLI2 in the growth of human osteosarcoma [J]. *J Pathol*, 2011, 224(2): 169-179.
- [37] 蒋玮. 正丁酸钠联合多西他赛通过抑制 Gli1 调控肺癌 A549 细胞增殖和凋亡的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- Jiang W. Study on the regulation of proliferation and apoptosis of lung adenocarcinoma A549 cells by sodium butyrate combined with docetaxel through inhibiting Gli1 [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2019.
- [38] Moyer A, Tanaka K, Cheng E H. Apoptosis in cancer biology and therapy [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2025, 20: 303-328.
- [39] Mustafa M, Ahmad R, Tantry I Q, et al. Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications [J]. *Cells*, 2024, 13(22): 1838.
- [40] Qiu Z Z, Qiu S Q, Mao W L, et al. LOXL2 reduces 5-FU sensitivity through the Hedgehog/BCL2 signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2023, 248(6): 457-468.
- [41] Panneerselvam J, Srivastava A, Mehta M, et al. IL-24 inhibits lung cancer growth by suppressing GLI1 and inducing DNA damage [J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 1879.
- [42] Song K Y, Zheng G Q, Zhao Y. Liver kinase B1 suppresses growth of lung cancer cells through sonic hedgehog signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8): 994-1005.
- [43] Verma A K, Bharti P S, Rafat S, et al. Autophagy paradox of cancer: Role, regulation, and duality [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 8832541.
- [44] Fan J J, Zhang X Y, Wang S F, et al. Regulating autophagy facilitated therapeutic efficacy of the sonic Hedgehog pathway inhibition on lung adenocarcinoma through GLI2 suppression and ROS production [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 626.
- [45] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2570-2581.
- [46] Zeng X, Ju D W. Hedgehog signaling pathway and autophagy in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2279.
- [47] Xu J H, Yang H P, Zhou X D, et al. Autophagy accompanied with bisdemethoxycurcumin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells [J]. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28(2): 105-115.
- [48] Jiang S, Li H Q, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [49] 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 等. 中药生物碱抗肿瘤作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 264-272.
- Liu X Y, Chen L L, Sun P, et al. Anti-tumor effect of alkaloids of Chinese medicine: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 264-272.
- [50] 黄婧, 程菊, 张利英, 等. 小檗碱防治肺癌的作用机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(8): 4193-4197.

- Huang J, Cheng J, Zhang L Y, et al. Research progress on the mechanism of Berberine in the prevention and treatment of lung cancer [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(8): 4193-4197.
- [51] 孙彦珍, 李珍, 袁征. 小檗碱对肺癌干细胞增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(9): 1313-1318.
- Sun Y Z, Li Z, Yuan Z. Effect of berberine on the proliferation and apoptosis of lung cancer stem cells and the possible mechanism [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21(9): 1313-1318.
- [52] 谢莎, 王雯琪, 李文静, 等. 苦参碱药理作用、药动学及不良反应研究进展与展望 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3712-3728.
- Xie S, Wang W Q, Li W J, et al. Research progress and prospect of pharmacological effects, pharmacokinetics and adverse reactions of matrine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(10): 3712-3728.
- [53] 赵迎杰, 夏松长, 聂书慧, 等. 苦参碱通过 Hedgehog 信号通路对肺癌 A549 细胞顺铂化疗敏感性的影响 [J]. 西北药学杂志, 2024, 39(5): 61-67.
- Zhao Y J, Xia S C, Nie S H, et al. Effect of matrine on the chemosensitivity of cisplatin in lung cancer A549 cells through Hedgehog signaling pathway [J]. Northwest Pharm J, 2024, 39(5): 61-67.
- [54] Dirks M L, Seale J T, Collins J M, et al. Review: *Veratrum californicum* alkaloids [J]. Molecules, 2021, 26(19): 5934.
- [55] Lee S W, Kim H Y, Kim W, et al. Veratramine inhibits human non-small cell lung cancer cell growth by inhibiting the hedgehog signaling pathway [J]. J Pharmacopuncture, 2025, 28(3): 219-228.
- [56] 成孟华, 饶高雄. 藜芦属植物化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5758-5774.
- Cheng M H, Rao G X. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of plants from *Veratrum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5758-5774.
- [57] Lei W, Huo Z Y. Jervine inhibits non-small cell lung cancer (NSCLC) progression by suppressing Hedgehog and AKT signaling via triggering autophagy-regulated apoptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(3): 397-403.
- [58] 徐思怡, 刘思璐, 尹双双, 等. 吴茱萸碱抗肿瘤的药理活性及作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3390-3400.
- Xu S Y, Liu S L, Yin S S, et al. Research advances in antitumor pharmacological activities and mechanisms of evodiamine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3390-3400.
- [59] Lin L, Ren L, Wen L J, 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.
- [60] 郑成奎, 王成志, 李东东, 等. 中药皂苷类成分治疗肺癌作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2660-2671.
- Zheng C L, Wang C Z, Li D D, et al. Research progress on mechanism of action of saponins from traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(9): 2660-2671.
- [61] 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.
- Sun X C, Wang T M, Li H, et al. Mechanism of ginsenoside Rh₂ on inhibiting proliferation of human non-small cell lung cancer cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(2): 441-448.
- [62] Zhang G D, He L X, Chen J H, et al. Ginsenoside Rh₂ activates α -catenin phosphorylation to inhibit lung cancer cell proliferation and invasion [J]. Exp Ther Med, 2020, 19: 2913-2922.
- [63] Xie W J, Wang X Y, Xiao T B, et al. Protective effects and network analysis of ginsenoside Rb₁ against cerebral ischemia injury: A pharmacological review [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 604811.
- [64] Niu X N, Shi Y N, Li Q, et al. Ginsenoside Rb₁ for overcoming cisplatin-insensitivity of A549/DDP cells *in vitro* and *vivo* through the dual-inhibition on two efflux pumps of ABCB1 and PTC1 [J]. Phytomedicine, 2023, 115: 154776.
- [65] 卜慧楠, 苗苗, 吴伦, 等. 人参抗肿瘤作用研究进展 [J]. 药学研究, 2025, 44(8): 805-813.
- Bu H N, Miao M, Wu L, et al. Research progress on the anti-tumor effect of Ginseng [J]. J Pharm Res, 2025, 44(8): 805-813.
- [66] Cai N, Yang Q, Che D B, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg₃ regulates the Hedgehog signaling pathway to inhibit proliferation and epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells [J]. Pharmazie, 2021, 76(9): 431.
- [67] 杨振耀, 张晓青, 王成志, 等. 黄芪甲苷抗肿瘤机制及其在肺癌中的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(4): 187-192.
- Yang Z Y, Zhang X Q, Wang C Z, et al. Anti-tumour mechanism of astragaloside IV and its research progress in lung cancer [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(4): 187-192.
- [68] Xiu W H, Zhang Y J, Tang D F, et al. Inhibition of EREG/ErbB/ERK by Astragaloside IV reversed taxol-

- resistance of non-small cell lung cancer through attenuation of stemness via TGF β and Hedgehog signal pathway [J]. Cell Oncol, 2024, 47(6): 2201-2215.
- [69] 苏雯清, 杨晓男, 梁凌玲, 等. 萜类化学成分的药理作用研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(4): 678-683.
- Su W Q, Yang X N, Liang L L, et al. Research progress on pharmacological effects of terpenoids [J]. J Youjiang Med Univ Natl, 2025, 47(4): 678-683.
- [70] 方山丹, 向润清, 范译丹, 等. 五环三萜类化合物抗肿瘤活性的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(4): 83-87.
- Fang S D, Xiang R Q, Fan Y D, et al. Research progress on antitumor activity of pentacyclic triterpenoids [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2019, 40(4): 83-87.
- [71] Lei X P, Zhong Y H, Huang L J, et al. Identification of a novel tumor angiogenesis inhibitor targeting Shh/Gli1 signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 232.
- [72] 杨全铖. 基于代谢组学和网络药理学探究雷公藤甲素抑制非小细胞肺癌的作用机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2024.
- Yang Q C. To explore the mechanism of Triptolide in inhibiting Non-small cell lung cancer based on metabolomics and network pharmacology [D]. Hangzhou: Huazhong University of Science and Technology, 2024.
- [73] Li L B, Yang L X, Liu L, et al. Targeted inhibition of the HNF1A/SHH axis by triptolide overcomes paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 1060-1076.
- [74] 孙杉杉, 张金杰, 马静, 等. 葫芦素 B 抗肺癌作用机制研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(11): 3705-3708.
- Sun S S, Zhang J J, Ma J, et al. Research progress on anti-lung cancer mechanism of cucurbitacin B [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(11): 3705-3708.
- [75] Yu X Y, Chen W W, Zhang J J, et al. Antitumor activity and mechanism of cucurbitacin B in A549/DDP cells [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2023, 396(6): 1095-1103.
- [76] 惠姣姣, 董永成, 郑涛. 紫草素抗肺癌的作用机制及其研究进展 [J]. 中南药学, 2023, 21(12): 3256-3261.
- Hui J J, Dong Y C, Zheng T. Research progress in mechanism of action shikonin for lung cancer [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(12): 3256-3261.
- [77] Wang H G, Lu M X, Sheng M L, et al. Shikonin inhibits multiple tumor malignant phenotypes and is associated with Hedgehog pathway downregulation in lung adenocarcinoma [J]. Sci Rep, 2025, 15: 44516.
- [78] 吴思琪, 李毅俊, 孙伟芬. 槲皮素及其衍生物抗肺癌机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 231-236.
- Wu S Q, Li Y J, Sun W F. Research progress on anti-lung cancer mechanism of quercetin and its derivatives [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(6): 231-236.
- [79] 朱剑云, 谢春风, 钟才云. 槲皮素对肺癌干细胞活性的影响 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(5): 616-623.
- Zhu J Y, Xie C F, Zhong C Y. Effects of quercetin on the activity of lung cancer stem cells [J]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2022, 9(5): 616-623.
- [80] 乔廷廷, 王禹, 苟红艳, 等. 中药槐耳治疗肺癌的机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(3): 85-88.
- Qiao T T, Wang Y, Gou H Y, et al. Research progress on mechanism of Huaier (*Vanderbylia robinophila*) in treatment of lung cancer [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(3): 85-88.
- [81] 曲锋, 张锦峰. 槐耳多糖调节 Shh-Gli1 信号通路对肺癌细胞增殖、凋亡和血管生成的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7): 990-993.
- Qu F, Zhang J F. Effects of Huaier polysaccharides on proliferation, apoptosis and angiogenesis of lung cancer cells by regulation of Shh-Gli1 signaling pathway [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(7): 990-993.
- [82] 马萌萌, 王雪娇, 姚亚轩, 等. 姜黄素药理作用、药动学及制剂开发的研究进展 [J]. 中草药, 2026, 57(6): 2394-2405.
- Ma M M, Wang X J, Yao Y X, et al. Research progress on pharmacological effects, pharmacokinetics and formulation development of curcumin [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(6): 2394-2405.
- [83] Zhu J Y, Yang X, Chen Y, et al. Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting Wnt/ β -catenin and sonic hedgehog pathways [J]. Phytother Res, 2017, 31(4): 680-688.
- [84] Frydrych I, Choma B, Slavíková L, et al. Novel C-2 aromatic heterocycle-substituted triterpenoids inhibit hedgehog signaling in GLI1 overexpression cancer cells [J]. ACS Omega, 2025, 10(10): 10617-10632.
- [85] Du J, Chen W W, Yang L J, et al. Disruption of SHH signaling cascade by SBE attenuates lung cancer progression and sensitizes DDP treatment [J]. Sci Rep, 2017, 7: 1899.
- [86] Jo E, Jang H J, Shen L, et al. *Cordyceps militaris* Exerts anticancer effect on non-small cell lung cancer by inhibiting hedgehog signaling via suppression of TCTN3

- [J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 1534735420923756.
- [87] Moustafa E M, Abdel Salam H S, Mansour S Z. *Withania somnifera* modulates radiation-induced generation of lung cancer stem cells via restraining the hedgehog signaling factors [J]. Dose Response, 2022, 20: 15593258221076711.
- [88] 屈直, 王芬, 李志明, 等. 二陈汤对 Lewis 肺癌移植瘤生长及 Hedgehog 通路蛋白表达的影响 [J]. 陕西中医, 2022, 43(5): 555-558, 563.
- Qu Z, Wang F, Li Z M, et al. Effect of Erchen decoction on the expression of Hedgehog pathway protein in Lewis lung cancer transplanted tumor [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2022, 43(5): 555-558, 563.
- [89] 周相男, 胡凯文, 李志明, 等. 基于网络药理学和分子对接分析醒消丸治疗肺癌潜在靶点及作用机制 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(11): 849-859.
- Zhou X N, Hu K W, Li Z M, et al. Potential targets and mechanism of Xingxiao Pill for the treatment of lung cancer were analyzed based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Hainan Med Univ, 2022, 28(11): 849-859.
- [90] Fang X N, Li J H, Pang H Y, et al. Xingxiao Pills suppresses lung adenocarcinoma progression by modulating lipid metabolism and inhibiting the PLA2G4A-GLI1-SOX2 Axis [J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156826.
- [91] 刘素晓, 张丛丛, 孔德琪, 等. 基于 Hedgehog 通路探讨理肺消积丸对 NSCLC A549 细胞周期、增殖和迁移的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(2): 320-327.
- Liu S X, Zhang C C, Kong D Q, et al. Exploring the effects of Lifei-Xiaoji pills on cycle, proliferation and migration of NSCLC A549 cell based on hedgehog pathway [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2024, 26(2): 320-327.
- [92] 谢秋兰, 王蕾, 章隽. 补肾疏肝方含药血清对大鼠非小细胞肺癌血管生成、细胞自噬及 Hedgehog 信号的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(11): 2779-2783.
- Xie Q L, Wang L, Zhang J. Effects of serum containing Bushen Shugan recipe on angiogenesis, autophagy and Hedgehog signal in rats with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(11): 2779-2783.
- [93] 王盟, 毕倩宇, 季旭明. 温下方乙酸乙酯提取部位调控 CAFs 介导的 Hh-Gli1 通路抑制 A549 移植瘤生长的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5499-5504.
- Wang M, Bi Q Y, Ji X M. Mechanism of ethyl acetate extract from Wenxia Formula on regulating Hedgehog-Gli1 signaling pathway mediated by cancer associated fibroblasts for inhibiting anti-A549 transplanted tumor [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(9): 5499-5504.
- [94] 李洋, 刘磊, 林家茂. 玄丹清金颗粒通过 Hh-Ptch/Smo-Gli 调节轴抑制肿瘤干细胞特性逆转奥希替尼耐药 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2025, 54(1): 52-59.
- Li Y, Liu L, Lin J M. Xuandan Qingjin Granule reversing osimertinib resistance by inhibiting tumor stem cells through Hh-Ptch/Smo-Gli regulatory axis [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2025, 54(1): 52-59.

[责任编辑 孙英杰]