

中药皂苷类成分治疗肺癌作用机制研究进展

郑成垒¹, 王成志³, 李东东², 杨振耀¹, 李文君¹, 赵戈蕾², 张 山^{2*}, 刘培民^{2*}

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

3. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

摘 要: 肺癌在我国癌症中发病率和死亡率均居首位。当前肺癌的治疗仍以手术、放疗、化疗及靶向治疗等为主, 但此类疗法不仅适用范围有限, 还可能引发多种不良反应, 进而影响患者生活质量及预后。中药在肺癌治疗领域积累了丰富的理论与实践经验, 兼具不良反应少、多靶点作用等优势。近年来大量研究表明, 中药皂苷类成分可通过诱导细胞凋亡、抑制增殖与侵袭、逆转耐药、调控上皮间质转化 (EMT)、调节肿瘤免疫微环境、干预糖酵解、抑制血管生成、诱导铁死亡及调控自噬等多种机制, 延缓肺癌发生发展。系统总结中药皂苷类成分治疗肺癌的作用机制研究成果, 以期为肺癌新药研发提供思路、为中药抗肺癌研究提供理论支持, 并为后续深入探索奠定基础。

关键词: 中药皂苷类; 肺癌; 作用机制; 细胞凋亡; 增殖; 侵袭; 耐药; 上皮间质转化; 肿瘤微环境; 糖酵解; 血管生成; 铁死亡; 自噬

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2660-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.026

Research progress on mechanism of action of saponins from traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer

ZHENG Chenglei¹, WANG Chengzhi³, LI Dongdong², YANG Zhenyao¹, LI Wenjun¹, ZHAO Gelei², ZHANG Shan², LIU Peimin²

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

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

3. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Lung cancer has the highest incidence and mortality rate among all cancers in China. Currently, the treatment of lung cancer mainly relies on surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy, but these methods have limited application scope and may cause various adverse reactions, which can affect the quality of life and prognosis of patients. Traditional Chinese medicine has accumulated rich theoretical and practical experience in the treatment of lung cancer, and has the advantages of fewer adverse reactions and multi-target effects. In recent years, a large number of studies have shown that saponin components of traditional Chinese medicine can delay the occurrence and development of lung cancer through multiple mechanisms, such as inducing apoptosis, inhibiting proliferation and invasion, reversing drug resistance, regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT), modulating the tumor immune microenvironment, interfering with glycolysis, inhibiting angiogenesis, inducing ferroptosis and regulating autophagy. Systematically summarizing the research results on the mechanism of action of saponin components of traditional Chinese medicine in the treatment of lung cancer is expected to provide ideas for the development of new drugs for lung cancer, theoretical support for the research of traditional Chinese medicine against lung cancer, and lay the foundation for further in-depth exploration.

收稿日期: 2025-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204981); 河南省中医药科学研究专项课题资助项目(2024ZY2061); 河南省中医院博士科研基金资助项目(2024BSJJ05); 河南中医药大学 2023 年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX043); 河南中医药大学 2023 年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX051)

作者简介: 郑成垒(2001—), 男, 硕士研究生, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 19103807366@163.com

***通信作者:** 刘培民(1973—), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: lpm202302@163.com
张 山(1992—), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 313012270@qq.com

Key words: traditional Chinese medicine saponins; lung cancer; mechanism of action; apoptosis; proliferation; invasion; resistance; epithelial-mesenchymal transition (EMT); tumor microenvironment; glycolysis; angiogenesis; ferroptosis; autophagy

最新全球癌症统计报告显示, 每年全球新发肺癌病例 248 万例, 死亡病例 181.7 万例^[1]。在中国, 每年新发肺癌病例 106.06 万例, 死亡病例 73.3 万例, 均居所有癌症类型首位^[2], 这已成为中国乃至全球肿瘤防治领域的重大挑战。现代医学手段如手术、放化疗、免疫治疗及靶向治疗虽能在一定程度延缓肺癌病情进展^[3-4], 但仍存在患者不良反应明显、生活质量较低、预后较差等问题^[5]。中医药在守正中创新, 传承中发展, 形成了独特的肺癌治疗方案。越来越多的研究表明, 中药在抗肺癌中发挥重要作用, 中药抗肺癌已日益成为研究热点^[6]。

中医治疗肺癌具有悠久历史和丰富临床实践经验^[7]。依据其发病机制、临床表现及相关文献记载, 可归属于“肺积”“息积”“息贲”等范畴^[8-12]。如《难经》中记载: “肺之积, 名曰息贲。在右胁下, 覆大如杯。久不已, 令人洒淅寒热, 喘咳, 发肺壅”; 《素问》亦载: “帝曰: 病胁下满气逆, 二三发岁不已, 是何病? 歧伯曰: 病名曰息积……积为导引服药, 药不能独治也”; 叶天士《叶选医衡》中亦有“息贲者, 五积中之肺积也, 喘息奔急, 亦名息积, 右胁下必有积块以别之”的论述。

国医大师洪广祥多从正虚痰瘀互结立论论治肺癌, 常采用扶正与祛邪中药联用, 以改善肺癌患者自身内环境^[13]。国医大师刘嘉湘则提出, 肺癌病位虽在肺, 却与脾肾密切相关。治疗中强调“治病必求于本”, 创立扶正培本治癌大法^[14]。基于此, 近年来诸多学者聚焦于防治肺癌的中药研究, 成功从中分离出多种活性成分, 其中皂苷便是一类重要成分。

皂苷是一类具有生物活性的天然化合物, 广泛存在于五加科、伞形科、豆科、薯蓣科、百合科等药用植物中。其化学结构主要由皂苷元与糖、糖醛酸或其他有机酸结合而成; 根据皂苷元结构的差异, 可分为三萜皂苷和甾体皂苷两大类。其中, 糖组分主要包括葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖及其他戊糖, 常见的糖醛酸则以葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸为主。研究表明, 皂苷类成分具有广泛的抗癌活性^[15], 可显著增加机体免疫应答, 上调干扰素调节因子、肿瘤坏死因子等免疫相关基因的表达^[16]。同

时, 由于其对正常人体细胞的抑制作用较弱, 能够弥补常规化疗的不足, 因此其抗癌活性近年来受到学界的广泛关注^[17-19]。

作为中药关键成分之一, 皂苷类成分凭借其多组分、多靶点、多通路的特点, 发挥减毒增效、逆转耐药、调节免疫等作用, 已成为中药治疗肺癌研究中最活跃且进展最快的领域之一。皂苷类成分可以调控肺癌免疫微环境, 提升机体免疫力, 发挥“扶正”作用, 亦可通过诱导细胞凋亡、抑制增殖和侵袭、抑制上皮间质转化 (EMT)、调控糖酵解、抑制肿瘤血管生成、促进铁死亡以及调控细胞自噬等机制抑制肺癌生长, 进行“祛邪”, 展现出了广阔的应用前景和显著的优势。本文系统梳理中药皂苷类成分治疗肺癌的作用机制, 旨在为临床中药治疗肺癌提供理论依据, 并为临床新药研发提供新思路。

1 诱导肺癌细胞死亡

1.1 诱导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡, 也称程序性细胞死亡, 作为 I 型程序性死亡, 是机体维持组织稳态的重要机制, 其调控失衡与肺癌的发生发展密切相关, 因此, 寻找能有效促进肺癌细胞凋亡的药物对改善预后具有重要意义^[20-22]。重新激活凋亡通路、抑制抗凋亡蛋白可显著抑制肺癌细胞的增殖^[23]。中药皂苷类成分如人参皂苷 Rg₃ (Rg₃)、20 (S)-人参皂苷 Rh₂ [20 (S)-Rh₂], 重楼总皂苷 (PRTS) 及重楼皂苷 (PP) I、II、VII, 百合总皂苷 (TSLL), 裂果薯皂苷 (SSPH) I, 蒺藜皂苷 (GSTT) 等多通过线粒体途径、内质网途径和死亡受体途径, 调控 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2) 家族、胱天蛋白酶 (Caspase) 家族核心分子, 从而促进肺癌细胞凋亡。

Rg₃ 可以提高 Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达, 同时增加细胞内氧化应激水平, 促进 A549 细胞凋亡^[24]; 还能增强死亡受体 5 (DR5)、Caspase-8 表达, 提高对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的敏感性, 进而促进 H358 细胞凋亡^[25]。20 (S)-Rh₂ 可激活 Caspase-3 和 Caspase-9 等凋亡信号通路, 促进 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bax) 从 A549 细胞胞浆转位到线粒体, 导致线粒体膜去极化, 促进细胞色素 C (Cyt C) 由线粒体释放至胞浆, 从而诱导 A549 细胞凋亡^[26]。

PRTS 通过上调 Caspase-3, 下调 Bcl-2 表达诱导 A549 细胞凋亡^[27]。PP I 可下调 Bcl-2 表达, 快速引发线粒体碎裂, 进而诱导 NCI-H661 细胞凋亡^[28]。PP II 能降低细胞线粒体膜电位, 提高细胞内 Ca^{2+} 水平及活性氧含量, 同时上调 Bax、cleaved-Caspase-3 表达并抑制 Bcl-2 表达, 促进 A549 细胞凋亡^[29]。PP VII 的作用机制包括: 上调肿瘤坏死因子受体 1 (TNF-R1) 和 DR5 表达, 激活死亡受体信号通路, 进而活化 Caspase-3/8/9, 诱导肺腺癌循环肿瘤细胞 CTC-TJH-01、肺腺癌细胞 H1975 发生凋亡^[30]; 激活 p53/p21 通路, 通过 Caspase-3 剪切 DFF45 诱导 DNA 损伤相关凋亡^[31]; 此外, 还可上调 Caspase-3、Bax 表达并下调 Bcl-2 表达, 诱导 H460 细胞凋亡^[32]。

TSLL 通过上调 Bax、激活 pro Caspase-3, 并下调 Bcl-2 表达, 诱导 A549 细胞凋亡^[33]。SSPH I 通过上调 Bax、Caspase-3/9 表达及下调 Bcl-2 表达, 诱导 NCI-H1299 细胞凋亡^[34]。GSTT 可上调程序性细胞死亡 4 (PDCD4) 表达, 同时升高 p27、cleaved-Caspase-3、Caspase-3 水平, 诱导 A549 细胞凋亡^[35]。

1.2 调控肺癌细胞铁死亡

铁死亡是 2012 年被发现的一种新型程序性细胞死亡方式^[36]。大量研究证实, 铁死亡参与调控多种肺癌相关靶蛋白及靶基因^[37-38], 并在肺癌治疗中展现出独特价值, 尽管具有侵袭性和耐药性的肺癌细胞对传统的治疗方式产生抵抗, 但铁死亡却能显著提升其治疗敏感性^[39]。

柴胡皂苷 (SS) A 能提高细胞内脂质过氧化水平及 Fe^{2+} 浓度, 降低谷胱甘肽 (GSH) 含量, 下调溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、溶质载体家族 40 成员 1 (SLC40A1) 表达, 上调转铁蛋白 (Transferrin) 表达, 抑制醌核转录因子红细胞系-2p45 相关因子-2 (Nrf2) /血红素加氧酶 1 (HO-1) 通路, 进而诱导肺癌 A549 细胞铁死亡^[40]。

1.3 调控肺癌细胞自噬

自噬是一种 II 型程序性死亡, 在癌症发生过程中呈现复杂作用: 在癌变初始阶段, 自噬可通过减少 DNA 损伤和突变, 抑制正常细胞向肿瘤细胞的转化; 而在实体瘤中, 自噬已被证明可通过促进肿瘤生长、增强细胞存活等机制推动肿瘤发展^[41-42]。具体到肺癌, 自噬的作用具有双重性: 既可促进肺癌进展, 也可能抑制其发展^[43]。PP I 能够通过上调腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化水平, 下调

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) C1 复合物及其下游靶蛋白 [mTOR、P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6K)、真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 (4EBP)] 的磷酸化水平, 从而激活 AMPK/mTOR 信号通路, 上调微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 表达, 诱导肺癌细胞发生自噬^[44]。

2 调节肿瘤微环境与代谢

2.1 调控肺癌肿瘤免疫微环境

肿瘤细胞可通过分泌免疫抑制因子, 如转化生长因子 (TGF)- β 和白细胞介素-10 (IL-10) 等, 抑制效应 T 细胞的活性和功能。同时促进调节性 T 细胞和髓系抑制细胞等免疫抑制细胞的聚集, 进一步抑制机体免疫应答, 从而实现免疫逃逸^[45]。大量研究表明, 中药可有效干预肺癌细胞的免疫逃逸, 改善肿瘤免疫抑制状态, 增强机体免疫功能^[46]; 其中绞股蓝皂苷 (XLIX)、竹节参皂苷 (SPJ)、西洋参总皂苷 (TAG) 等中药皂苷类成分, 可通过下调炎症因子水平, 调节免疫功能, 改善免疫逃逸等机制抑制肺癌瘤体生长。

XLIX 可使黏蛋白域 3 (Tim-3) 与可溶性 Tim-3 (sTim-3) 比率降低, 同时下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 等免疫细胞因子水平, 从而改善非小细胞肺癌的免疫逃逸^[47]。

SPJ 能下调核因子- κB (NF- κB) p65、结合环氧化酶 2 (COX2) 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达, 抑制 TLR4/NF- κB 信号通路, 升高 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 细胞比例及 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 值, 下调 TGF- β 、IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平, 通过减轻炎症反应, 改善机体免疫功能抑制肺癌瘤体增生^[48]。

TAG 能升高血清中 IL-2 水平、降低 IL-10 水平, 发挥免疫调节作用; 并能缓解顺铂导致的小鼠体质量和脾脏指数的降低, 增强小鼠免疫功能, 从而抑制 Luc-A549 肺癌小鼠瘤体生长^[49]。

2.2 调控肺癌细胞糖酵解

肿瘤细胞即使在氧气供应充足的情况下, 仍更倾向于采用无氧糖酵解途径来代谢和获取能量, 这种现象被称为 Warburg 效应。该效应能够支撑肿瘤细胞的快速生长和增殖, 因此阻断糖酵解过程可以有效抑制肿瘤细胞的增殖甚至直接杀伤肿瘤细胞^[50-51]。糖酵解与肺癌的发生发展密切相关, 研究表明, 中药活性成分通过调节糖酵解过程能够有效抑制肺癌的发展^[52]。其中, 白头翁皂苷 (ANE)、Rh₂ 等皂苷类成分能够通过抑制肾素血管

紧张素系统 (Ras) / 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等糖酵解相关信号通路, 下调葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)、人肾小管上皮 HK 细胞 (HK)、肌肉丙酮酸激酶同工酶 (PKM2)、血清乳酸脱氢酶 A (LDHA) 等糖酵解关键酶的表达, 影响乳酸生成、改善酸性微环境, 从而干扰糖酵解过程, 发挥抑制肺癌作用。

ANE 能够抑制 Ras/MAPK 信号通路, 下调 Ras、GLUT1、单羧酸转运蛋白 4 (MCT4) 表达; 同时降低细胞上清液中乳酸、丙酮酸及糖酵解关键酶 GLUT1、HK、PKM2、LDHA 含量, 升高葡萄糖水平, 通过抑制肿瘤细胞糖酵解进而抑制 NCI-H460 细胞生长^[53]。

Rh₂ 能够通过抑制信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) / 细胞髓细胞瘤病毒癌基因蛋白 (c-myc) 通路, 并下调糖酵解关键酶 PKM2 及 LDHA 表达, 减少乳酸生成、改善酸性微环境, 从而干扰糖酵解过程^[54]。

2.3 抑制肺癌肿瘤血管生成

血管生成是肿瘤细胞重要获得性特征之一, 是从原有内皮细胞中新生血管的过程。持续的血管生成能够为肿瘤细胞提供营养物质并实现气体交换, 使肿瘤细胞比正常细胞生长的更快^[55]。由于血管生成与肺癌的发生、发展及浸润、转移密切相关, 调控血管生成已成为肺癌治疗的重要策略^[56]。目前, 单纯化学药抗血管生成治疗存在诸多局限, 而中药及其有效成分因在抗肿瘤血管生成中表现出高效、低毒、经济等优势, 日益受到关注^[57-58]。

其中, Rg₃ 和白头翁总皂苷 (PTS) 等皂苷类成分能够通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体 (VEGFR) 的表达, 发挥抑制肿瘤血管生成的作用, 同时还能抑制淋巴管生成以阻止肿瘤转移扩散。

具体而言, Rg₃ 可抑制 TGF- β 1 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的 mRNA 表达, 通过阻断 TGF- β 1/ERK 信号通路, 下调 VEGF-C、VEGFR-3 的表达, 从而抑制淋巴管生成^[59]。PTS 则能下调 VEGF 表达, 进而抑制肺癌瘤体血管生成^[60]。

3 抑制肿瘤生长与转移

3.1 抑制肺癌细胞增殖和侵袭

不受控制地增殖是肿瘤细胞的核心特征^[61]。而肺癌的侵袭和转移是导致患者死亡的重要原因, 约 90% 癌症患者的死亡可归因于癌细胞的侵袭及

转移^[62]。尽管近年来肺癌临床治疗取得一些进展, 但抑制其侵袭和转移仍然面临巨大挑战, 故探索新的干预手段具有重要临床意义。

近年来研究证实, 中医药在抑制肺癌的侵袭和转移中发挥重要作用^[63]。其中, 皂苷类成分如人参皂苷 Rh₁ (Rh₁)、PP I、猫爪草总皂苷 (RRTS)、 α -常春藤皂苷 (α -Hed)、SSD、麦冬皂苷 B (OPB)、SPJ、SSPH I 等可以通过表观遗传学调控, 如降低间质-上皮细胞转化因子 (Met) 表达及调控分泌型糖蛋白 (Wnt) / β -连环蛋白 (β -catenin)、固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) / 脂肪酸合成酶 (FASN)、Janus 酪氨酸激酶 2 (JAK2) / STAT3、肝细胞生长因子 (HGF) / Met 等信号通路, 抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和转移。

Rh₁ 可抑制糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 在 Ser9 位点的磷酸化, 下调 β -catenin 表达, 阻断 Wnt/ β -catenin 通路, 从而抑制 A549 细胞的增殖^[64]。PP I 除诱导凋亡外, 还可以上调微小 RNA 16-5p (miR-16-5p) 表达、下调 p-STAT3 表达, 通过失活 STAT3 信号通路抑制 A549 细胞增殖^[65]。同时, 其可下调基质金属蛋白酶 MMP-2 (MMP-2) 表达、上调上皮细胞黏附分子蛋白 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达, 抑制 A549 细胞的侵袭转移^[66]。

RRTS 通过下调轴突导向蛋白 4D (Sema4D) 表达, 减少其与丛状蛋白 B1 (PlxnB1) 结合, 抑制 c-Met 信号通路, 进而抑制 A549 细胞增殖^[67]。 α -Hed 通过下调 SREBP1 和 FASN 表达, 抑制 SREBP1/FASN 通路, 进而抑制 A459、HCC-1833 细胞的增殖和迁移^[68]。

SSD 可以降低 p-JAK2、p-STAT3 表达, 抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 同时下调 IL-10 表达, 上调 IL-2 表达, 抑制 H460 细胞增殖^[69]。OPB 可升高微小 RNA-34a (amiR-34a) 表达, 降低靶基因 Met 表达, 抑制 A549 细胞增殖^[70]。

SPJ 能上调磷脂酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 表达, 降低磷脂酰肌醇 3 激酶 (p-PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 表达, 通过抑制 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 并下调 MMP-2 和 MMP-9 表达, 抑制 A549 细胞增殖和转移^[71]。SSPH I 还可抑制 Met 磷酸化, 抑制 HGF/Met 信号通路, 进而抑制 PC9 和 A549 细胞生长、侵袭和迁移^[72]。

3.2 调控肺癌 EMT

EMT 是指细胞丧失上皮细胞特征、获得间质特

征的生物学过程,与肿瘤发生发展、肿瘤细胞迁移、血行浸润及治疗耐药等多种肿瘤生物学行为密切相关。通过 EMT,肿瘤细胞可获得间质表型及侵袭黏附能力,进而实现“归巢”并形成新的转移灶^[73-74]。EMT 在肺癌进展中扮演关键角色:在此过程中,肺癌细胞从上皮状态向间质状态转化,从而获得更强的侵袭能力^[75]。研究证实,单味中药的有效成分对肺癌细胞 EMT 具有明确调节作用,应用前景广阔^[76]。其中,延龄草总皂苷(TST)、薯蓣皂苷(Dio)、OPB、三七总皂苷(PNS)、SSD 等中药皂苷类成分,可通过上调 EMT 标志蛋白 E-cadherin 表达,抑制 N-钙黏蛋白(N-cadherin)及间质标志物纤连蛋白(FN)等表达,进而调控肺癌细胞 EMT。

TST 可上调 E-cadherin 表达,下调 N-cadherin 表达,通过抑制 EMT,进而抑制 A549 细胞生长^[77]。Dio 能上调 E-cadherin 的表达,抑制高糖诱导的 A549 细胞 EMT^[78]。OPB 可通过调控微小 RNA432-5p(miR-432-5p),上调 E-cadherin 水平、下调锌指转录因子(Snail)表达,进而抑制 EMT 通路,发挥抗肺癌作用^[79]。PNS 可提高 E-cadherin 的 mRNA 表达,并抑制 FN 的 mRNA 表达,从而抑制 A549 细胞的 EMT^[80]。SSD 则可降低磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶(p-MEK)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)表达,抑制 VEGF/VEGFR2 信号通路,升高 E-cadherin 水平,降低 N-cadherin 水平,进而调控肺癌 EMT^[81]。

4 逆转肺癌细胞耐药

临床上肺癌的首选治疗方案为手术,但由于其起病隐匿,多数患者确诊时已丧失手术机会,因此以顺铂等药物为基础的联合化疗仍是晚期患者的

一线治疗选择^[82-83]。然而,化疗药物的不良反应及治疗过程中出现的耐药性,仍是尚未解决的核心问题,严重制约临床疗效并降低患者生活质量^[84]。因此,探索能提高肺癌细胞化疗敏感性的新药是研究重点,而中药因兼具安全性与有效性潜力,有望成为突破肺癌治疗瓶颈的耐药逆转剂^[85]。中药皂苷类成分如人参皂苷 Rd(Rd)、Rg₃,知母皂苷 AIII(TA3)、RRTS、SPJ、土贝母皂苷(TBMS)等可以抑制 Nrf2、mTOR、JAK-2/STAT3/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)等通路,或加速 DNA 损伤等机制,逆转肺癌细胞耐药,其中 TA3 和顺铂联用还可产生协同增效作用。

Rd 能抑制 Nrf2 通路活性,进而增强 H460 细胞对化疗药的敏感性^[86]。Rg₃ 则通过抑制 mTOR 通路介导的磷酸戊糖途径(PPP),加速细胞 DNA 损伤,增强 A549 细胞对放疗的敏感性^[87]。TA3 与顺铂联用可明显抑制 JAK-2 和 STAT3 的磷酸化,抑制 JAK-2/STAT3 信号通路,提高 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性^[88]。RRTS 能上调 Bax 和 cleaved-Caspase-3 表达,下调 Bcl-2、自噬相关基因 1(Beclin1)、血清微管相关蛋白轻链 3-II(LC-3II)/微管相关蛋白轻链 3-I(LC-3I)表达,通过抑制自噬和诱导凋亡逆转 PC-9/ER 细胞对表皮因子生长受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的耐药性^[89]。SPJ 可抑制 Akt 磷酸化,降低 PI3K/Akt 通路活性,并下调多药耐药基因 1(MDR1)、P-糖蛋白(P-gp)表达,进而逆转 A549 细胞耐药性^[90]。TBMS 能够通过上调 p53、Caspase-3、Bax 表达,并下调 Bcl-2 表达,诱导凋亡逆转 A549 细胞系对顺铂的耐药性^[91],中药皂苷类成分治疗肺癌的作用机制总结见表 1。

表 1 中药皂苷类成分治疗肺癌的作用机制总结

Table 1 Summary of mechanisms of action of saponins from traditional Chinese medicine against lung cancer

类别	成分	来源	细胞系/模型	作用机制	参考文献
诱导肺癌细胞凋亡	Rg ₃	人参	A549 细胞	Caspase-3↑、Bcl-2↓、凋亡↑	24
			H358 细胞	DR5、caspase-8、TRAIL 敏感性↑、凋亡↑	25
	20(S)-Rh ₂	重楼	A549 细胞	Caspase-3/9、Bax、Cyt C↑、凋亡↑	26
	PRTS		A549 细胞	Caspase-3↑、Bcl-2↓、凋亡↑	27
	PP I		NCI-H66 细胞	Bcl-2↓、线粒体碎裂、凋亡↑	28
	PP II		A549 细胞	Bax、cleaved Caspase-3↑、线粒体膜电位、Bcl-2↓、凋亡↑	29
	PP VII		CTC-TJH-01、H1975 细胞	TNF-R1、DR5、Caspase-3/8/9↑、凋亡↑	30
			CTC-TJH-01 细胞	p53/p21、Caspase 3↑、凋亡↑	31
			H460 细胞	caspase-3、Bax↑、Bcl-2↓、凋亡↑	32

表 1 (续)

类别	成分	来源	细胞系/模型	作用机制	参考文献
诱导肺癌细 胞凋亡	TSLL	百合	A549 细胞	Bax、pro Caspase-3↑、Bcl-2↓、凋亡↑	33
	SSPH I	裂果薯	NCI-H1299 细胞	Bax、Caspase-3/9↑、Bcl-2↓、凋亡↑	34
	GSTT	蒺藜	A549 细胞	PDCD4、p27、C-Caspase-3、Caspase-3↑、凋亡↑	35
调控肺癌细 胞铁死亡	SS A	柴胡	A549 细胞	Fe ²⁺ 浓度、Transferrin↑、GSH、Nrf2/HO-1 通路↓、 铁死亡↑	40
调控肺癌细 胞自噬	PP I	重楼	A549 细胞	AMPK/mTOR 通路、LC3↑、自噬↑	44
调控肺癌肿 瘤免疫微 环境	XLIX	绞股蓝	A549 细胞	Tim-3/s Tim-3、TNF-α、IFN-γ↓、免疫微环境↑	47
	SPJ	竹节参	原发肺癌小鼠	CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑、TRL4/NF-κB、TGF- β、IL-1、IL-6、TNF-α↓、免疫微环境↑	48
	TAG	西洋参	Luc-A549 肺癌小鼠	IL-2↑、IL-10↓、免疫微环境↑	49
调控肺癌细 胞糖酵解	ANE	白头翁	NCI-H460 细胞	葡萄糖↑、Ras/MAPK/ERK1/2 通路、乳酸、丙酮 酸、GLUT1、HK、PKM2、LDHA↓、糖酵解↓	53
	Rh ₂	人参	A549、H460 细胞	STAT3/c-myc 通路、PKM2、LDHA↓、改善酸性微 环境、糖酵解↓	56
抑制肺癌肿 瘤血管生 成	Rg ₃	人参	Luc-A549 肺癌小鼠	TGF-β1/ERK 通路、VEGF-C、VEGF-3↓、血管 生成↓	59
	PTS	白头翁	Lewis 肺癌小鼠	VEGF↓、血管生成↓	60
抑制肺癌细 胞增殖和 侵袭	Rh ₁	人参	A549 细胞	Wnt/β-catenin 通路↓、增殖和侵袭↓	64
	PP I	重楼	A549 细胞	miR-16-5p↑、p-STAT3、STAT-3 通路↓、增殖和 侵袭↓	65
				E-cadherin↑、MMP-2↓、增殖和侵袭↓	66
	RRTS	猫爪草	A549 细胞	Sema4D、c-Met 通路↓、增殖和侵袭↓	67
	α-Hed	白头翁	A459、HCC-1833 细胞	SREBP1/FASN 通路、脂质积累↓、增殖和侵袭↓	68
	SSD	柴胡	H460 细胞	IL-2↑、JAK2/STAT3 通路、IL-10↓、增殖和侵袭↓	69
	OPB	麦冬	A549 细胞	miR-34a↑、Met↓、增殖和侵袭↓	70
	SPJ	竹节参	A549 细胞	PTEN↑、MMP-2/9、PI3K、Akt↓、增殖和侵袭↓	71
	SSPH I	裂果薯	PC9、A549 细胞	HGF/Met 通路↓、增殖和侵袭↓	72
调控肺癌 EMT	TST	延龄草	A549 细胞	E-cadherin↑、N-cadherin↓、EMT↓	77
	Dio	薯蓣科	A549 细胞	E-cadherin↑、Vimentin↓、EMT↓	78
	OPB	麦冬	A549 细胞	E-cadherin↑、Snail↓、EMT↓	79
调控肺癌 EMT	PNS	三七	A549 细胞	E-cadherin↑、FN、Vim↓、EMT↓	80
	SSD	柴胡	A549 细胞	E-cadherin↑、N-cadherin、Vimentin、 VEGF/VEGFR2 通路↓、EMT↓	81
逆转肺癌细 胞耐药	Rd	人参	H460 细胞	Nrf2 通路↓、细胞耐药↑	86
	Rg ₃	人参	A549 细胞	DNA 损伤↑、PPP↓、细胞耐药↑	87
	TA3	知母	顺铂耐药株 A549/DDP 细胞	JAK-2/STAT3 通路↓、细胞耐药↑	88
	RRTS	猫爪草	耐药细胞株 PC- 9/ER	Bax、cleaved Caspase-3↑、Bcl-2↓、细胞凋亡↑； Beclin1、LC-3II/LC-3I↓、自噬↓、细胞耐药↑	89
	SPJ	竹节参	A549 细胞	PI3K/Akt 通路、MDR1、P-gp↓、细胞耐药↑	90
	TBMS	土贝母	A549 细胞	p53、Caspase-3、Bax↑、Bcl-2↓、细胞耐药↑	91

“↑”表示上调/激活/改善/增强；“↓”表示下调/抑制/减少/阻滞

“↑” indicates upgrade/activate/improve/enhance; “↓” indicates reduce/inhibit/decrease/block

5 结语与展望

在当前肺癌治疗面临瓶颈的背景下,中药皂苷类成分因其作用机制丰富、多途径多靶点的特性受到广泛关注。尽管目前尚无临床试验证实其可完全治愈肺癌,但大量细胞实验与动物模型研究已为其抗肺癌作用提供了坚实的循证支持。综合现有研究可见,诱导细胞凋亡仍是中药皂苷类成分抗肺癌的核心途径,而抑制细胞增殖与侵袭、逆转耐药、调控 EMT 等机制的研究亦较为深入;相比之下,调控肿瘤免疫微环境、干预糖酵解、抑制血管生成、诱导铁死亡及调控自噬等领域的研究则相对薄弱。

具体到不同皂苷成分,人参皂苷的抗肺癌研究最为广泛,其机制涉及诱导凋亡、抑制增殖侵袭、逆转耐药、抑制血管生成、调控糖酵解等多个方面;PP 的研究多聚焦于诱导凋亡、抑制增殖侵袭及调控自噬;SPJ 可通过抑制增殖侵袭、逆转耐药、调节肿瘤免疫微环境等途径延缓肺癌进展;SS 则在抑制增殖侵袭、调控 EMT、诱导铁死亡等方面展现出良好潜力;而其他皂苷类成分的抗肺癌机制相对单一。

当前研究仍存在以下问题:①药效评价多未基于病证结合动物模型开展,与临床实际契合度有待提升;②现有研究多关注单一通路的上下游分子,对各信号通路及靶点间的交互作用探索不足;③不同皂苷类成分的联合应用是否可增强疗效,仍需进一步验证;此外,萜类、黄酮类、醌类、多酚类、生物碱等其他抗肿瘤活性成分与皂苷类的联合效应,也可作为未来研究方向;④有研究指出,中药皂苷类成分肠道吸收差、生物利用度低,难以直接入血起效,其疗效多依赖肠道菌群将其酶解为苷元后发挥^[92],这一特点需引起重点关注。

中西医结合是肺癌治疗的重要趋势。未来研究应整合现代技术与现有成果,推动多学科交叉,借助网络药理学等方法深入解析中药皂苷类成分抗肺癌的上下游调控基因及蛋白质的多维度、多信号转导机制;同时,需结合肺癌病因病机构建病证结合模型,以更精准地评估疗效、阐明中医药理论的科学内涵;此外,应积极开展临床研究,重点关注提高皂苷类成分的生物利用度,例如通过识别特异性肠道菌群并将其与皂苷类成分联合应用,以增强药效。

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] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Wu F Y, Wang L, Zhou C C. Lung cancer in China: Current and prospect [J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40-46.
- [4] Chen P X, Liu Y H, Wen Y K, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970.
- [5] Harðardóttir H, Jonsson S, Gunnarsson O, et al. Advances in lung cancer diagnosis and treatment - a review [J]. Laeknabladid, 2022, 108(1): 17-29.
- [6] 张景淇, 郭静, 陈娅欣, 等. 中药调控肺癌相关信号通路研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 233-244.
Zhang J Q, Guo J, Chen Y X, et al. Regulation of lung cancer-related signaling pathways by Chinese medicine: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(19): 233-244.
- [7] 崔庆丽, 舒琦瑾. 中医治疗肺癌历史沿革 [J]. 山西中医, 2011, 27(7): 45-46.
Cui Q L, Shu Q J. Historical evolution of traditional Chinese medicine in treating lung cancer [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2011, 27(7): 45-46.
- [8] 骆文斌, 吴承玉. 肺癌中医病名规范研究 [J]. 中医药理学刊, 2006(3): 480-481.
Luo W B, Wu C Y. Study on standardization of TCM disease names of lung cancer [J]. Study J Tradit Chin Med, 2006(3): 480-481.
- [9] 连粉红, 夏小军, 郭炳涛, 等. 原发性支气管肺癌中医病名探析 [J]. 甘肃医药, 2020, 39(7): 644-646.
Lian F H, Xia X J, Guo B T, et al. Analysis of TCM disease names of primary bronchial lung cancer [J]. Gansu Med J, 2020, 39(7): 644-646.
- [10] 刘伟, 张虹, 郝正华. 肺癌的中医药古代文献研究 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(12): 136-137.
Liu W, Zhang H, Hao Z H. Study on ancient literature of traditional Chinese medicine on lung cancer [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2016, 32(12): 136-137.
- [11] 苏婉, 徐振晔. 历代中医医籍中肺癌相关文献概述 [J]. 中医文献杂志, 2010, 28(1): 53-55.
Su W, Xu Z Y. Overview of lung cancer-related literature in TCM medical books of past dynasties [J]. J Tradit Chin Med Lit, 2010, 28(1): 53-55.

- [12] 姜良铎. 中医肺系病证研究进展 [J]. 环球中医药, 2009, 2(3): 164-172.
Jiang L D. Research progress on pulmonary diseases of TCM [J]. Glob Tradit Chin Med, 2009, 2(3): 164-172.
- [13] 孙雨昕, 祝盼盼, 卢梓铤, 等. 国医大师洪广祥治疗肺癌晚期学术思想撷菁 [J]. 中医药通报, 2024, 23(5): 4-6, 29.
Sun Y X, Zhu P P, Lu Z T, et al. Summary of academic thoughts on the treatment of advanced lung cancer by great TCM master HONG Guangxiang [J]. Tradit Chin Med J, 2024, 23(5): 4-6, 29.
- [14] 刘淑清, 李和根, 徐蔚杰, 等. 国医大师刘嘉湘从脾肾论治肺癌经验 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(5): 503-507.
Liu S Q, Li H G, Xu W J, et al. National medical master Liu Jiaxiang's experience in treating lung cancer from Treatise on Spleen and Kidney [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(5): 503-507.
- [15] 祝明涛, 孙延平, 王艺萌, 等. 中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 236-245.
Zhu M T, Sun Y P, Wang Y M, et al. Anti-cancer effect and mechanism of Chinese herbal medicine saponins: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(10): 236-245.
- [16] 孙超钰, 刘燕华, 李扛, 等. 皂苷作为疫苗免疫佐剂的研究进展 [J]. 中国动物检疫, 2022, 39(6): 107-113.
Sun C Y, Liu Y H, Li K, et al. Advances in the studies on saponins as a vaccine immune adjuvant [J]. China Anim Health Insp, 2022, 39(6): 107-113.
- [17] 彭宇辉, 王敏敏, 雷家荣, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的白头翁皂苷 D 对结肠癌上皮间质转化的影响 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 499-508.
Peng Y H, Wang M M, Lei J R, et al. Effect of Pulsatilla saponin D on epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer by regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(2): 499-508.
- [18] Georgieva A, Popov G, Shkondrov A, et al. Antiproliferative and antitumour activity of saponins from Astragalus glycyphyllos on myeloid Graffi tumour [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113519.
- [19] 朱晓敏, 钟颖, 黄娜娜, 等. 基于 Akt/mTOR 通路研究地榆皂苷II诱导肝癌细胞凋亡和自噬作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3726-3734.
Zhu X M, Zhong Y, Huang N N, et al. Mechanism of ziyuglycoside II on apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells based on Akt/mTOR pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(11): 3726-3734.
- [20] 王志华, 李叙, 魏小东. CXCL8 表达水平与非小细胞肺癌患者 MVD 及术后预后的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 287-291.
Wang Z H, Li X, Wei X D. Relationship between CXCL8 expression level and MVD and postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(2): 287-291.
- [21] 张殿宝, 郝吉庆, 张宪芬, 等. LncRNA TUG1 调控 miR-142-5p/PD-L1 轴促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移与侵袭能力 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(3): 297-304.
Zhang D B, Hao J Q, Zhang X F, et al. LncRNA TUG1 promotes cell proliferation, migration, and invasion through regulating the miR-142-5p/PD-L1 axis in non-small cell lung cancer cells [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2023, 39(3): 297-304.
- [22] 武阳, 陆翰杰, 水会锋. 既往免疫经治的晚期非小细胞肺癌患者接受安罗替尼联合 PD-1 单抗的疗效及安全性 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(5): 572-578.
Wu Y, Lu H J, Shui H F. The efficacy and safety of anlotinib plus PD-1 blockades in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with immunotherapy [J]. J Pract Med, 2023, 39(5): 572-578.
- [23] 李双, 宋欣颖, 刘春艳, 等. Bcl-2 相关抗凋亡基因 3 对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响 [J]. 精准医学杂志, 2024, 39(3): 261-266.
Li S, Song X Y, Liu C Y, et al. Effect of Bcl-2-associated athanogene 3 on the proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells [J]. J Precis Med, 2024, 39(3): 261-266.
- [24] 韩宁, 李秋实, 王鑫洋, 等. 人参皂苷 Rg₃ 抑制肺癌细胞增殖和侵袭的作用及机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20): 2942-2945.
Han N, Li Q S, Wang X Y, et al. Effect and mechanism of ginsenoside Rg₃ on inhibiting proliferation and invasion of lung cancer cells [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(20): 2942-2945.
- [25] 安辉, 李思思, 高野, 等. 人参皂苷 Rg₃ 协同 TRAIL 促进肺癌 H358 细胞凋亡的机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(9): 988-992.
An H, Li S S, Gao Y, et al. Ginsenoside Rg₃ synergistically promotes apoptosis of lung cancer H358 cells with TRAIL and its mechanism [J]. Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 988-992.
- [26] 衣同辉, 王宏兰, 王洁, 等. 人参皂苷 20(S)-Rh₂ 联合 BMAP28 肽对肺癌细胞 A549 凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2719-2724.
Yi T H, Wang H L, Wang J, et al. Effects and mechanisms of ginsenoside 20(S)-Rh₂ combined with BMAP28 peptide on apoptosis of lung cancer A549 cells [J]. Chin J

- Immunol, 2019, 35(22): 2719-2724.
- [27] 王青, 蔡剑峰, 郑婷婷, 等. 重楼总皂苷对 A549 细胞凋亡及 Caspase3、Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1708-1710, 1929.
Wang Q, Cai J F, Zheng T T, et al. Effects of *Rhizoma paridis* total saponins on A549 cell apoptosis and expressions of Caspase3 and bcl-2 protein [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(7): 1708-1710, 1929.
- [28] 陈舒怡, 沈自尹, 黄建华, 等. 重楼皂苷 I 通过线粒体碎裂诱导人肺癌 NCI-H661 细胞凋亡 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 538-541.
Chen S Y, Shen Z Y, Huang J H, et al. Polyphyllin I inducing apoptosis of human lung cancer NCI-H661 cells by mitochondrial fragmentation [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(2): 538-541.
- [29] 游丽娇, 孙芳园, 杨小芳, 等. 重楼皂苷II对人非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(10): 81-85.
You L J, Sun F Y, Yang X F, et al. Effects of polyphyllin II on apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(10): 81-85.
- [30] 钱芳芳, 于盼, 上官文姬, 等. 重楼皂苷VII通过死亡受体通路诱导人肺腺癌循环肿瘤细胞凋亡的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1289-1297.
Qian F F, Yu P, Shangguan W J, et al. Research on the mechanism of polyphyllin VII inducing human lung adenocarcinoma circulating tumor cells apoptosis through death receptor pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(10): 1289-1297.
- [31] 上官文姬, 于盼, 钱芳芳, 等. 重楼皂苷VII通过 DNA 损伤介导的 p53 信号通路诱导肺腺癌循环肿瘤细胞簇凋亡 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 849-855.
Shangguan W J, Yu P, Qian F F, et al. Polyphyllin VII induces apoptosis of circulating tumor cell clusters in lung adenocarcinoma by DNA damage-mediated p53 signal pathway [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(7): 849-855.
- [32] 何昊, 钱小英, 靳曼菲, 等. 重楼皂苷VII抑制肺癌 H460 细胞增殖和迁移能力研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(3): 433-439.
He H, Qian X Y, Jin M F, et al. Polyphyllin VII inhibited the proliferation and migration of lung cancer H460 cells [J]. Nat Prod Res Dev, 2021, 33(3): 433-439.
- [33] 罗林明, 覃丽, 詹济华, 等. 百合总皂苷对肺癌细胞增殖、凋亡及侵袭转移的作用及其初步机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4498-4505.
Luo L M, Qin L, Zhan J H, et al. Study on effects of total saponins from *Lilii Bulbus* on proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of lung cancer cells and its preliminary mechanism [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(22): 4498-4505.
- [34] 甘日植, 周金玲, 廖智红, 等. 裂果薯皂苷I对人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(2): 469-472.
Gan R Z, Zhou J L, Liao Z H, et al. Effects of saponin I from *Dioscorea fischeriana* on proliferation and apoptosis of human non-small cell lung cancer NCI-H1299 cells [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(2): 469-472.
- [35] 王艳霞. 蒺藜皂苷通过上调 PDCD4 表达阻滞肺癌 A549 细胞周期并诱导细胞凋亡 [J]. 中国药师, 2020, 23(10): 1894-1898.
Wang Y X. Cell cycle inhibition and apoptosis inducement of saponins from *Tribulus terrestris* to lung cancer A549 by up-regulating PDCD4 expression [J]. China Pharm, 2020, 23(10): 1894-1898.
- [36] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [37] Wang X B, Chen Y Q, Wang X D, et al. Stem cell factor SOX2 confers ferroptosis resistance in lung cancer via upregulation of SLC7A11 [J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5217-5229.
- [38] Jiang L, Kon N, Li T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.
- [39] 张国威, 卢珠明. 铁死亡与肺癌关系的研究现状 [J]. 新医学, 2023, 54(11): 779-782.
Zhang G W, Lu Z M. Research progress in the association between ferroptosis and lung cancer [J]. J New Med, 2023, 54(11): 779-782.
- [40] 高薇, 王佳勇. 基于 Nrf2/HO-1 通路的柴胡皂苷 A 对 A549 细胞顺铂敏感性的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(1): 121-127.
Gao W, Wang J Y. Effects of saikosaponin A on the sensibility of cisplatin in A549 cells based on Nrf2/HO-1 pathway [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(1): 121-127.
- [41] Rangel M, Kong J, Bhatt V, et al. Autophagy and tumorigenesis [J]. Febs J, 2022, 289(22): 7177-7198.
- [42] Mulcahy Levy J M, Thorburn A. Autophagy in cancer: Moving from understanding mechanism to improving therapy responses in patients [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(3): 843-857.
- [43] Abate M, Festa A, Falco M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 139-153.
- [44] 彭鹏, 金鑫, 申杰, 等. 重楼皂苷I通过激活 AMPK 信号通路诱导非小细胞肺癌自噬的作用机制 [J]. 湖北

- 医药学院学报, 2021, 40(1): 1-6, 15, 113.
- Peng P, Jin X, Shen J, et al. The mechanism of polyphyllin I inducing autophagy in non-small cell lung cancer by activating AMPK signaling pathway [J]. J Hubei Univ Med, 2021, 40(1): 1-6, 15, 113.
- [45] Zhang Y Y, Zhang Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: Understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 807-821.
- [46] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2157-2167.
- Wang C Z, Liu Y F, Zhang X Q, et al. Research progress of active components of Chinese materia Medica regulating immune cells against lung cancer [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(9): 2157-2167.
- [47] 谭先胜, 李锴男, 苗亚军. 绞股蓝皂苷通过上调 sTim-3/Tim-3 比率抑制非小细胞肺癌细胞免疫逃逸因子的表达 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(6): 520-527.
- Tan X S, Li K N, Miao Y J. Gypenosides inhibits immune escape factors of non-small lung cancer cells by facilitating sTim-3/Tim-3 ratio [J]. Immunol J, 2021, 37(6): 520-527.
- [48] 高贵洲, 张宏瑞, 梁晓华, 等. 竹节参皂苷通过 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路调控免疫功能对肺癌大鼠模型的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12): 1539-1542, 1548.
- Gao G Z, Zhang H R, Liang X H, et al. Role of saponins from *Panax japonicus* inhibiting primary lung cancer through regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway mediated immunologic function [J]. Shaanxi Med J, 2020, 49(12): 1539-1542, 1548.
- [49] 张慧琼, 李刚敏, 陈俊仁, 等. 西洋参总皂苷联合顺铂对 Luc-A549 肺癌小鼠瘤体生长的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 50-55.
- Zhang H Q, Li G M, Chen J R, et al. Effect of total saponins in *Panax quinquefolii* Radix combined with cisplatin on tumor growth in mice bearing luc-A549 cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(3): 50-55.
- [50] Bose S, Le A. Glucose metabolism in cancer[J]. The heterogeneity of cancer metabolism, 2018: 3-12.
- [51] Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: Essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression [J]. Int J Radiat Biol, 2019, 95(7): 912-919.
- [52] 张茂福, 陈玉婵, 宋忠阳, 等. 中医药调控有氧糖酵解防治肺癌的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(13): 1982-1985.
- Zhang M F, Chen Y C, Song Z Y, et al. Research status of regulating aerobic glycolysis by traditional Chinese medicine in prevention and treatment of lung cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(13): 1982-1985.
- [53] 官紫祎, 陈兰英, 罗颖颖, 等. 基于糖酵解机制的白头翁皂苷多成分协同抑制人肺癌 NCI-H460 细胞增殖作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5289-5297.
- Guan Z Y, Chen L Y, Luo Y Y, et al. Multi-components from *Pulsatilla Chinensis* saponins synergistically inhibit proliferation of NCI-H460 cells based on tumor glycolysis mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(21): 5289-5297.
- [54] 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 D, 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.
- [55] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [56] Li S, Xu H X, Wu C T, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: Current research status and clinical implications [J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15-36.
- [57] 翟怡然, 黎斌怡, 苗丽丽, 等. 中医药抗血管生成治疗肺癌的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7230-7233.
- Zhai Y R, Li B Y, Miao L L, et al. Research progress of anti-angiogenesis in the treatment of lung cancer with traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(12): 7230-7233.
- [58] Luo Y, Zhu L, Ren Z Y, et al. Curcumae Rhizoma: An anti-cancer traditional Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 2025, 17(3): 428-447.
- [59] 陶涛, 汪国文, 李其才, 等. 人参皂苷 Rg₃ 通过 TGF- β 1/ERK 信号通路调控原位荷瘤人肺癌裸鼠的淋巴管生成的机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 34-40.
- Tao T, Wang G W, Li Q C, et al. Mechanism of ginsenoside Rg₃ regulation of lymphangiogenesis in nude mice bearing human lung cancer by the TGF- β 1/ERK signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 34-40.
- [60] 王蔚, 刘华, 李慧艳, 等. 白头翁总皂苷改善肺癌小鼠肺部微环境的作用及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(16): 1777-1780.
- Wang W, Liu H, Li H Y, et al. Effect of *Pulsatilla* total saponin improving inflammatory microenvironment in mice with lung cancer and its mechanisms [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(16): 1777-1780.
- [61] Man S L, Luo C, Yan M Y, et al. Treatment for liver cancer:

- From sorafenib to natural products [J]. Eur J Med Chem, 2021, 224: 113690.
- [62] Wang K L, Chen Q, Shao Y Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111044.
- [63] Su X L, Wang J W, Che H, et al. Clinical application and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(24): 2987-2997.
- [64] 谭晖, 李恩孝, 李毅, 等. 人参皂苷 Rh₁ 通过 Wnt 通路抑制肺腺癌 A549 细胞增殖的机制探讨 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3134-3137.
Tan H, Li E X, Li Y, et al. Investigation of the involvement of Wnt pathway in the inhibitory effect of ginsenoside Rh₁ on the proliferation of lung adenocarcinoma A549 cells [J]. J Mod Oncol, 2020, 28(18): 3134-3137.
- [65] 陈琳, 刘诗韵, 冉凤英, 等. 重楼皂苷I基于 miR-16-5p 调控 STAT3 信号通路抑制肺癌细胞增殖和迁移 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(12): 1347-1354.
Chen L, Liu S Y, Ran F Y, et al. Polyphyllin I based on miR-16-5p regulates STAT3 signaling pathway to inhibit proliferation and migration of lung cancer cells [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(12): 1347-1354.
- [66] 牟海军, 赵丹, 石寒冰, 等. 重楼皂苷I抑制肺腺癌 A549 细胞侵袭转移作用机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(9): 1309-1314.
Mu H J, Zhao D, Shi H B, et al. A study on inhibitory effect of polyphyllin I on invasion and metastasis of lung adenocarcinoma cell lines A549 [J]. Chin J Immunol, 2018, 34(9): 1309-1314.
- [67] 童晔玲, 任泽明, 陈璇, 等. 猫爪草总皂苷通过下调信号素 4D 表达抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(9): 670-676.
Tong Y L, Ren Z M, Chen X, et al. Total saponin of *Ranunculus ternatus* inhibits proliferation of human non-small cell lung cancer A549 cells by down-regulating semaphorin 4D [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34(9): 670-676.
- [68] 常毓真, 杨浩, 黄钢. α -常春藤皂苷调控 SREBP1/FASN 通路抑制非小细胞肺癌的恶性表型 [J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(8): 745-752.
Chang Y Z, Yang H, Huang G. α -hederin regulates SREBP1/FASN pathway and inhibits malignant phenotype of nonsmall cell lung cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2023, 50(8): 745-752.
- [69] 祖翡翠, 魏海霞, 韩春兰, 等. JAK2/STAT3 信号通路在柴胡皂苷 D 调控非小细胞肺癌 H460 细胞增殖、凋亡过程中的作用研究 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5): 718-724.
Zu F C, Wei H X, Han C L, et al. Effect of JAK2/STAT3 signaling pathway on the proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer H460 cells regulating by saikosaponin D [J]. J Clin Pulm Med, 2023, 28(5): 718-724.
- [70] 邱雯莉, 周红光, 陈海彬. 麦冬皂苷 B 通过 MiR-34a 对非小细胞肺癌 A549 细胞影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2381-2384.
Qiu W L, Zhou H G, Chen H B. Study of effect of ophiopogonin-B on non-small cell lung cancer A549 cells through miR-34a [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(11): 2381-2384.
- [71] 高贵洲, 张宏瑞, 张涛, 等. 基于 PTEN-PI3K-Akt 信号通路探讨竹节参总皂苷抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖和转移的机制 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 242-247.
Gao G Z, Zhang H R, Zhang T, et al. Study on the mechanism of saponins from *Panaxjaponicus* on inhibition of A549 cell proliferation and migration through regulating PTEN/PI3K/Akt pathway [J]. Prog Mod Biomed, 2020, 20(2): 242-247.
- [72] 周金玲, 甘日植, 王燕雪, 等. 裂果薯皂苷I抑制人肺癌细胞生长、迁移和侵袭的机制初探 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(12): 1978-1984.
Zhou J L, Gan R Z, Wang Y X, et al. Preliminary study on the mechanism of Saponin of *Schizocapsa plantaginea* Hance I inhibiting the growth, migration, and invasion of human lung cancer cells [J]. J Guangxi Med Univ, 2023, 40(12): 1978-1984.
- [73] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212-226.
- [74] Nieto M A, Huang R Y, Jackson R A, et al. Emt: 2016 [J]. Cell, 2016, 166(1): 21-45.
- [75] Giannos P, Kechagias K S, Gal A. Identification of prognostic gene biomarkers in non-small cell lung cancer progression by integrated bioinformatics analysis [J]. Biology (Basel), 2021, 10(11): 1200.
- [76] 郑凤雨, 李佳, 孙旭, 等. 中医药抑制肺癌侵袭转移的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 293-302.
Zheng F Y, Li J, Sun X, et al. Invasion and metastasis inhibition of lung cancer by traditional Chinese medicine: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(14): 293-302.
- [77] 林庆胜, 郑勇, 李慎科, 等. 延龄草总皂苷调控 hsacirc0025033/miR-149 对非小细胞肺癌细胞生物学行为的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(21): 3841-3847.

- Lin Q S, Zheng Y, Li S K, et al. Effect of Trillium saponins on biological behavior of non-small cell lung cancer cell by regulating hsacirc0025033/miR-149 [J]. J Mod Oncol, 2022, 30(21): 3841-3847.
- [78] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 薯蓣皂苷通过逆转上皮间质转化抑制高糖诱导的肺癌细胞转移机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4044-4047.
- Shentu L, Chen M J, Li Y Y, et al. Mechanism of Dioscin in inhibiting hyperglycemia-induced lung cancer cells metastasis through reversing EMT [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(7): 4044-4047.
- [79] 李丽秋, 高倩, 顾玲, 等. 麦冬皂苷 B 通过调控 miR-432-5p 抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 1035-1036.
- Li L Q, Gao Q, Gu L, et al. Ophiopogonin B inhibits proliferation, migration and invasion of A549 cells by regulating miR-432-5p [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(7): 1035-1036.
- [80] 阮越勇, 张浩军, 疏欣杨, 等. 三七总皂苷对肺癌 A549 细胞上皮间质转化的抑制作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(01): 76-81.
- Ruan Y Y, Zhang H J, Shu X Y, et al. Inhibitory effect of Panax notoginseng saponins on epithelial-mesenchymal transition in lung cancer A549 cells [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(1): 76-81.
- [81] 沈波, 张浩, 毛爽, 等. 柴胡皂苷 D 调控 VEGF/VEGFR2 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移及侵袭 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(8): 22-27.
- Shen B, Zhang H, Mao S, et al. Saikasaponin D regulates VEGF/VEGFR2 signaling pathway to inhibit non-small cell lung cancer cell proliferation, migration and invasion [J]. Med Innov China, 2021, 18(8): 22-27.
- [82] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [83] Konoshenko M, Lansukhay Y, Krasilnikov S, et al. microRNAs as predictors of lung-cancer resistance and sensitivity to cisplatin [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7594.
- [84] Amable L. Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine [J]. Pharmacol Res, 2016, 106: 27-36.
- [85] 纪长隆, 李仁廷, 崔瑞芳, 等. 中药单体及复方干预肺癌顺铂耐药的研究进展 [J]. 中医药学报, 2024, 52(10): 104-108.
- Ji C L, Li R T, Cui R F, et al. Research progress of traditional Chinese medicine monomer and compound prescription in intervention of cisplatin resistance in lung cancer [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2024, 52(10): 104-108.
- [86] 钱松, 柴尹泽, 余潇苓, 等. 人参皂苷 Rd 通过下调 Nrf2 表达调控 H460 细胞的增殖和凋亡 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(5): 566-572.
- Qian S, Chai Y Z, Yu X L, et al. Ginsenoside rd regulates proliferation and apoptosis of H460 cells by suppressing Nrf2 [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2020, 36(5): 566-572.
- [87] 黄琳, 李彬, 胡作为. 人参皂苷 Rg₃ 通过抑制 mTOR 通路介导的磷酸戊糖途径对肺癌细胞的放射增敏作用 [J]. 天津医药, 2023, 51(8): 791-796.
- Huang L, Li B, Hu Z W. The radiosensitizing effect of ginsenoside Rg₃ on lung cancer cells by inhibiting mTOR pathway-mediated pentose phosphate pathway [J]. Tianjin Med J, 2023, 51(8): 791-796.
- [88] 李嘉旗, 邵轶群, 许玲, 等. 知母皂苷 AIII 通过 JAK-2/STAT3/PD-L1 信号通路增加 A549/DDP 对顺铂的敏感性 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 658-664.
- Li J Q, Shao Y Q, Xu L, et al. Timosaponin AIII promotes cisplatin sensitivity in A549/DDP cells via JAK-2/STAT3/PD-L1 signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(4): 658-664.
- [89] 刘焕斌, 马菲, 王艳玲. 猫爪草总皂苷对 EGFR-TKIs 耐药肺癌细胞作用的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(11): 809-815.
- Liu H B, Ma F, Wang Y L. Effect of Ranunculi Ternati Radix Saponins on reversing the EGFR-TKIs resistant of lung carcinoma cells via autophagy [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2022, 29(11): 809-815.
- [90] 高贵洲, 张宏瑞, 张涛, 等. 竹节参皂苷对顺铂耐药肺癌细胞敏感性的影响及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2715-2719.
- Gao G Z, Zhang H R, Zhang T, et al. Study on the effect and mechanism of saponins from *Panax japonicus* in inhibiting cisplatin resistant lung cancer cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(22): 2715-2719.
- [91] 王欣悦, 朱雪婷, 刘天赋, 等. 土贝母皂苷甲逆转 A549/DDP 细胞系耐药性的分子效应 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(8): 3600-3606.
- Wang X Y, Zhu X T, Liu T F, et al. Molecular effect of tubeimoside I on reversing drug resistance of A549/DDP cell line [J]. Genom Appl Biol, 2020, 39(8): 3600-3606.
- [92] 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1834-1839.
- Wang X H, Zhang C, Liu L, et al. Research progress on the interaction between saponins and intestinal flora [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(7): 1834-1839.