

莪术防治肺部疾病的研究进展

马定财^{1,2}, 王哲^{1,2}, 王毛毛^{1,2}, 张育贵^{1,2}, 辛二旦^{1,2}, 边甜甜^{1,2}, 窦芬瑜^{1,2}, 吕瑞龙^{1,2}, 柴梦娜^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000
2. 甘肃中医药大学 科研实验中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 近年来, 受生活微环境及复杂因素的影响, 肺部疾病的发病率逐年上升, 常见的化学药由于不良反应已不能满足临床需求, 因此寻找安全有效的药物是目前急需解决的难题。莪术 *Curcumae Rhizoma* 具有行气破血、消积止痛的功效。现代研究表明莪术在抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗血栓等方面具有药理活性。其活性成分在治疗病毒性肺炎、急性肺损伤、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺癌等肺部疾病疗效突出。通过总结近年来国内外文献发现, 莪术活性成分可通过多机制、多靶点防治肺部疾病, 通过对莪术防治肺部疾病的作用机制进行总结, 为后续研究和临床应用提供思路。

关键词: 莪术; 肺部疾病; 莪术油; 姜黄素; 莪术醇; 莪术二酮; 吉马酮; β -榄香烯

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-6040-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.030

Research progress on *Curcumae Rhizoma* in prevention and treatment of pulmonary diseases

MA Dingcai^{1,2}, WANG Zhe^{1,2}, WANG Maomao^{1,2}, ZHANG Yugui^{1,2}, XIN Erdan^{1,2}, BIAN Tiantian^{1,2}, DOU Fenyu^{1,2}, LYU Ruilong^{1,2}, CHAI Mengna^{1,2}, LI Yuefeng^{1,2}

1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Gansu University of Chinese Medicine Scientific Research and Experimental Center, Lanzhou 730000, China

Abstract: In recent years, the incidence of pulmonary diseases has increased year by year due to the living microenvironment and complex factors. The common Western drugs can no longer meet the clinical needs due to side effects and adverse reactions, so it is an urgent problem to find safe and effective drugs. Ezhu (*Curcumae Rhizoma*) has the effect of promoting *qi* and breaking blood, relieving accumulation and relieving pain. Modern research shows that *Curcumae Rhizoma* has pharmacological activities in antitumor, antiviral, anti-inflammation, anti-thrombotic and so on. The active ingredients of *Curcumae Rhizoma* are effective in treatment of viral pneumonia, acute lung injury, pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, lung cancer and other lung diseases. By summarizing the literature at home and abroad in recent years, it was found that the active ingredients of *Curcumae Rhizoma* can prevent and cure pulmonary diseases through multiple mechanisms and targets. In this paper, the mechanism of action of *Curcumae Rhizoma* in the prevention and cure of pulmonary diseases was summarized to provide ideas for subsequent research and clinical application.

Key words: *Curcumae Rhizoma*; pulmonary diseases; zedoary turmeric oil; curcumin; curcumol; curdione; germacrone; β -elemene

莪术 *Curcumae Rhizoma* 为姜科植物蓬莪术 *kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金 *C. Curcuma phaeocaulis* Val.、广西莪术 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎^[1]。以

收稿日期: 2024-03-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81960713); 国家自然科学基金资助项目 (82160750); 2024 年甘肃省人才重点项目 (中药炮制技术传承创新团队建设示范推广); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-21); 甘肃省科技厅-科技计划 (创新基地与人才计划) 基础研究创新群体项目 (21JR7RA569); 2024 年高校产业支撑项目 (2024CYZC-41)

作者简介: 马定财, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分。E-mail: 2276403631@qq.com

***通信作者:** 李越峰, 教授, 博士生导师, 从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

“蓬莪菹”之名始载于《本草拾遗》^[2]，具有行气破血、消积止痛的作用，是“破血化瘀之要药”。现代药理研究表明莪术的化学成分包括萜类、二苯基庚烷类等，在抗肿瘤及心血管系统和肝脏疾病等方面应用广泛，具有抗肿瘤、抗血栓、保肝、抗炎、抗病毒、抑菌等药理作用^[3]。莪术中抗肺部疾病的活性成分主要包括 2 类，分别是莪术油和姜黄素类^[4]。其中莪术油主要由莪术醇^[5]、莪术二酮^[6]、吉马酮^[7]、 β -榄香烯^[8]等组成。姜黄素类由于 β -二酮组分，表现出较差的稳定性和药动学特征，姜黄素衍生物和纳米药物递送系统可改善上述问题进而提高药效^[9]。莪术防治单一肺部疾病的报道较多，但缺乏对不同肺部疾病防治作用的系统总结。本文就莪术及其活性成分在肺部疾病中的防治作用机制进行深入探讨，为开发治疗肺部疾病的新药奠定基础。

1 防治病毒性肺炎 (viral pneumonia, VP)

VP 是病毒经呼吸道侵入肺上皮细胞引起的肺部炎症，临床表现主要为气喘、干咳、发热、头痛。贾琳等认为，热毒、瘀血、痰浊、水湿、虚损为 VP 的主要证候要素，病机为温邪袭肺、肺气郁闭^[10]。莪术行气破血、消积止痛。现代研究表明，莪术油具有显著抗病毒功效。周圆圆等^[11]发现，在常规治疗的基础上，联合莪术油注射液 8% 稀释于生理盐水后缓慢滴注，对严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 有显著的抑制作用，且莪术油联合常规治疗可改善新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 患者咳嗽，降低肺损伤。此外，温郁金可调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路，抑制新型冠状病毒复制和感染、抑制并发细菌感染，提升机体免疫力等方面发挥抗病毒作用^[12]。姜黄素治疗流感 VP 的机制与改善感染小鼠免疫功能、调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、 γ 干扰素分泌有关^[13]。综上，莪术防治 VP 可能与抑制病毒复制、抑制并发菌感染、改善免疫功能有关。莪术油和姜黄素类是莪术的 2 类成分，二者均有抗 VP 的作用。莪术油是《中国药典》2020 年版含量测定的指定成分，且莪术油的多种剂型已批准上市，临床上多用于病毒感染和癌症的治疗。对莪术挥发油抗 VP 的主

要活性成分的研究有助于挖掘起效快、抗 VP 精准的化合物。

2 防治急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)

ALI 是一种伴有急性肺组织免疫炎症性反应的高死亡率呼吸系统疾病，发病急、病死率高^[14]。诱发 ALI 的肺内因素是重症肺炎、溺水、肺挫伤等，肺外因素包括脓毒症、急性胰腺炎、VP 等^[15-16]。研究发现香烟烟雾产生的脂多糖可致肺损伤^[17]。庄宛滢等^[18]认为肺损伤的关键病机是肺络受损、痰瘀壅滞。莪术油和姜黄素在抗 ALI 方面具有显著的药效。

莪术醇 4、16 mg/kg 可改善重症急性胰腺炎大鼠肺损伤，其调控机制可能是激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) /叉头框转录因子 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 信号通路诱导肺泡巨噬细胞凋亡^[5]。Yang 等^[19]发现莪术二酮 50、100 mg/kg 可显著缓解脓毒症诱导的肺损伤小鼠组织病理学变化，降低支气管肺泡灌洗液中炎性因子和总蛋白的表达，并减少肺组织中的氧化应激反应。此外，莪术二酮可抑制血小板活化，进一步阻断血小板和中性粒细胞间的相互作用，减少中性粒细胞浸润和中性粒细胞胞外陷阱形成。粉雾剂以吸入给药，起效迅速，对急性肺疾病可快速救治。张国立等^[20]发现莪术油粉雾剂 (含莪术油 0.5 mg) 和莪术醇粉雾剂 (含莪术醇 0.5 mg) 对 ALI 均有明显治疗作用，且二者无显著差异，均可减少 ALI 大鼠肺组织出血，显著降低肺组织中炎症因子。吉马酮 10 mg/kg 可抑制 ALI 新生大鼠促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的表达，增强抗炎因子转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 IL-10 表达，体内、外实验显示，吉马酮保护新生大鼠免受 ALI 的侵害与紧密连接蛋白-4 (claudin-4) 有关^[21]。Li 等^[22]研究发现双去甲氧基姜黄素 100 mg/kg 对脂多糖诱导的 ALI 保护作用的潜在机制可能与环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) /激活蛋白直接交流营/腺苷酸活化蛋白激酶 α 信号通路的激活有关。

综上，ALI 模型一般利用脂多糖诱导造模。莪术醇、莪术二酮、吉马酮、姜黄素及双去甲氧基姜黄素对防治 ALI 具有良好的疗效。莪术油防治 ALI 的机制主要是激活 SIRT1/FoxO1 信号通路诱导肺泡巨噬细胞凋亡、减少肺组织中的氧化应激、减少中性粒细胞浸润和外陷阱形成、减少肺组织损伤，调

控炎症因子等。此外, 莜术油粉雾剂和莜术醇粉雾剂可通过吸入给药的方式对 ALI 实现快速救治。

3 防治肺纤维化

肺纤维化是一种慢性间质性肺病, 以成纤维细胞异常活化、细胞外基质过度积聚、炎症损伤和肺重塑异常为主要特征^[23]。病情漫长, 预后较差, 老年人发病较普遍, 严重影响人类健康。临床上常用肺移植和辅助药物(吡非尼酮和尼达尼布)治疗肺纤维化。但价格昂贵、临床不良反应和无法逆转疾病进程限制了其应用。近年来中医药在缓解肺纤维化方面引发广泛关注, 并取得很大进展。肺纤维化属于中医“肺痹”“肺痿”的范畴, 其病因为外感六淫, 病位在肺, 并累及脾、肾, 以气虚、痰瘀、血瘀为其关键病机, 治疗以补脾益肾、活血通络为大法^[24]。孙增涛教授基于“气虚血瘀”核心病机制的芪术抗纤颗粒, 临床疗效良好。方中黄芪补益脾肺之气为君药, 莜术行气破血逐瘀为臣药, 全方共奏益气破瘀、消痰止咳之效^[25]。王殷彤等^[26]研究发现莜术油 3.25、13.00 mg/kg 可上调纤维化小鼠肺组织中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4), 下调转铁蛋白受体 1、二价金属转运蛋白 1 的表达从而抑制铁死亡, 减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。莜术二酮 100 mg/kg 可通过抑制 TGF- β 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化^[6]。三棱为血中气药, 莜术为气中血药, 二者等比配伍, 活血化瘀。莜术-三棱主要通过抑制病毒感染、诱导细胞凋亡和 p53 信号通路作用于平滑肌细胞改善肺纤维化^[27]。Durairaj 等^[28]发现博来霉素诱导的肺纤维化与糖蛋白的积累有关, 姜黄素 300 mg/kg 可抑制大鼠糖蛋白在纤维化肺中增强沉积的能力。姜黄素 75、150 mg/kg 通过诱导 15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ -前列腺素 J2 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 和 cAMP 相应元件, 促进结肠成纤维细胞和巨噬细胞中肠道源性肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的表达, 并且由于 HGF 进入肺部产生抗肺纤维化作用^[29]。体现了中医“肺与大肠相表里”“肺病治肠”的思想。另外, 姜黄素介导炎症下游通路对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠具有保护作用^[30]。姜黄素 10、15、20 $\mu\text{mol/L}$ 可能会降低 miR-6724-5p 的水平, 增加 KLF10 表达, 阻滞特发性肺纤维化成纤维细胞中的细胞周期^[31]。姜黄素 75 mg/kg 可抑制肺纤

维化组织重塑中关键酶基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和 MMP9 的表达^[32]。杨青等^[33]研究发现肺纤维化幼鼠在经过羟丙基- β -环糊精复合的姜黄素乙醇溶液 20、60、200 mg/kg 可升高免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、IgA、IgM、CD4⁺、SIRT1 表达, 降低 CD8⁺、核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、NF- κB p65 表达。提示姜黄素可能通过调控 SIRT1 通路, 提高肺炎链球菌幼鼠免疫功能, 改善肺纤维化程度, 对肺组织起保护作用。

综上, 肺纤维化模型一般是博来霉素诱导造模。莜术油、莜术二酮、姜黄素可通过抑制铁死亡并减少胶原沉积、成纤维细胞向肌成纤维细胞分化、抑制糖蛋白沉积、促进 HGF 表达、抑制肺纤维化组织重塑、提高免疫功能等改善肺纤维化。莜术和三棱配伍可通过抑制病毒感染、诱导细胞凋亡和 p53 信号通路作用于平滑肌细胞改善肺纤维化。

4 防治支气管哮喘

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道炎症性疾病, 伴有气道上皮损伤和脱落, 气道高反应性及黏膜分泌增加, 引发咳嗽、喘息、呼吸短促等症状, 最终导致气道重塑^[34]。哮喘在中医学上属于“哮喘”“喘证”的范畴, 哮喘以痰伏于肺, 肺失宣发肃降为主要病机。治疗以补脾益肺、化痰活血、温肾纳气^[35]。Jia 等^[36]以鸡卵清蛋白诱导建立慢性哮喘小鼠模型, 发现莜术醇 75 mg/kg 可降低肺冲洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中的炎症细胞募集, 并降低了慢性哮喘小鼠血清卵清蛋白 IgE、IL-4、IL-5 和 IL-13 及支气管 BALF 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 表达。此外, 莜术醇可降低慢性哮喘小鼠肺组织中 β -连环蛋白 (β -catenin)、Wnt5a、VEGFA、TGF- β 1、纤连蛋白和 MMP9 水平, 提示莜术醇可通过抑制慢性哮喘小鼠 Wnt/ β -catenin 通路的异常激活, 改善肺部炎症和气道重塑, 表明莜术醇有成为新型抗哮喘药物的开发潜力。

姜黄素治疗过敏性哮喘的作用机制可能与促炎因子的抑制和水通道蛋白表达水平的升高有关^[37]。采用随机、安慰剂对照、双盲试验的优势 II 期临床试验评价姜黄素对中重度哮喘的疗效, 发现姜黄素可减少哮喘患者和 COVID-19 患者中出现的肺部炎症^[38]。四氢姜黄素 20 mg/kg 可通过调节肠道菌群、抑制辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2)、Th17

细胞及其细胞因子,减少嗜酸性粒细胞等炎症因子的浸润,减轻哮喘小鼠气道过敏性炎症^[39-40]。Jaiswal等^[41]发现姜黄素 5 mg/kg 通过鼻内给药联合地塞米松可改善脂多糖诱导的 BALB/c 小鼠哮喘炎症发作期细胞募集和肺部结构变化,此过程与 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 活化有关。丁酸钠是一种已知的 I 类和 II 类组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (histone deacetylase, HDAC), HDAC 可下调炎症基因的转录和表达,调节炎症反应。研究发现,姜黄素和丁酸钠可影响 HDAC 抑制 NF- κ B 调节过敏性哮喘气道炎症和纤维化^[42]。

综上,卵清蛋白鼻腔滴注是哮喘模型的常用造模方法。莪术醇、姜黄素、四氢姜黄素可通过降低炎症细胞募集、抑制 Wnt/ β -catenin 通路、改善肺部炎症和气道重塑、减少嗜酸性粒细胞等炎症细胞的浸润等缓解肺纤维化。

5 防治慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

COPD 是一种异质性肺病,以不完全可逆的气流受限为特征,临床表现为呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状,其主要致病因素是香烟烟雾、粉尘、空气污染等。目前常采用氧疗、支气管扩张剂、糖皮质激素等缓解 COPD 症状,临床疗效提高的同时存在预后差、复发率高、不良反应大等问题^[43]。COPD 归中医“肺胀”“肺痿”范畴,多因外邪犯肺、痰瘀伏肺,属本虚标实之证。莪术的活性成分姜黄素在抑制炎症及氧化应激反应,缓解气道重塑及微血管重塑等减轻 COPD 疾病症状疗效突出。张瑞等^[44]发现,与模型组比较,姜黄素 50、100、200 mg/kg 可降低 COPD 大鼠静息呼吸频率、气道阻力,升高吸气峰流速、动态肺顺应性和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活力,肺组织湿干质量比、丙二醛、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、MMP9 mRNA 表达减少, Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) /NF- κ B 信号通路蛋白表达水平降低,提示姜黄素缓解 COPD 可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。也有研究发现,姜黄素 200 mg/kg 缓解 COPD 炎症和肺损伤与抑制 IL-8/黏蛋白 5AC (mucoprotein 5AC, MUC5AC) 通路有关^[45]。PPAR γ 被认为是 COPD 抗炎治疗的潜在靶点,其抗炎功效可能与 NF- κ B 的转录调控有

关,研究发现,姜黄素 2.5、5.0、7.5 μ mol/L 可缓解香烟烟雾提取物诱导的 COPD 人正常肺上皮 Beas-2B 细胞的肺功能下降和炎症反应,其机制可能是调节 PPAR γ /NF- κ B 通路^[46]。COPD 患者外周血内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 数量减少的程度与该病发展进程紧密相关。梁斌等^[47]发现姜黄素 15 μ mol/L 可促进 COPD 患者的 EPCs 增殖能力和血管生成能力。

综上,香烟烟雾是 COPD 模型的常用造模药物。姜黄素通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路、IL-8/MUC5AC 通路、调节 PPAR γ /NF- κ B 通路缓解炎症和缓解气道重塑及微血管重塑等减轻 COPD 的症状。

6 防治肺癌

肺癌是癌症死亡原因居于首位的恶性肿瘤,非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 85% 左右。肺癌的治疗手段有手术、化疗、免疫治疗等。耐药性、过敏反应等问题严重影响肺癌患者的生活质量。中医药在逆转化疗药物耐药、减轻不良反应等方面疗效确切^[48]。肺癌属于中医“肺积”“息贲”“积聚”等范畴,“痰”“瘀”“虚”是肺癌的主要致病因素^[49],正虚邪滞、痰瘀蕴肺是关键病机,治疗以扶正祛邪、除痰散瘀。莪术油和姜黄素在抗肿瘤方面效果显著。莪术破瘀散结,黄芪补气扶正,二药配伍可治疗症瘕积聚^[50]。

6.1 抑制肿瘤细胞增殖

李冰等^[51]发现吉马酮 5、10、20 μ mol/L 干预人非小细胞肺癌 NCI-H1770 细胞 48 h,可下调抗细胞增殖核抗原 67 和 VEGF,上调 Cleaved Caspase-3 抑制细胞增殖、侵袭及迁移,促进细胞凋亡。Zhao 等^[7]研究发现吉马酮 50、100、200 μ mol/L 可显著抑制人肺癌 A549 细胞增殖,阻滞细胞周期在 G₁/S 期,并且显著诱导细胞凋亡。而 Akt 激活剂 (SC79) 可显著逆转了上述现象。此外,吉马酮可显著改变 Akt/鼠双微粒体 2 (murine double minute 2, MDM2) /p53 信号通路相关蛋白的表达。榄香烯为国家 II 类非细胞毒性抗肿瘤药,其主要成分为 β -榄香烯。 β -榄香烯 10 μ g/mL 可显著上调 A549 细胞和人肺癌 PC-9 细胞中 3 号染色体开放阅读框 21 (chromosome 3 open reading frame 21, C3orf21) 的表达显著抑制增殖、伤口愈合和侵袭,提示 β -榄香烯通过上调 C3orf21 来抑制肺癌^[52]。

6.2 诱导肿瘤细胞凋亡

刘嘉欣等^[53]采用姜黄素 40、80 μ mol/L 干预

A549 细胞, 结合信号通路激活剂和抑制剂, 发现姜黄素诱导 A549 细胞凋亡可能是抑制 PI3K/Akt 信号通路。莪术醇 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 处理人肺癌 H1650 细胞, 噻唑蓝实验显示莪术醇对细胞具有明显抑制作用, 凋亡增加, 细胞内活性氧明显增加, Janus 激酶 2 (Janus tyrosine kinase 2, JAK2) /转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路蛋白表达下调, 提示莪术醇具有抑制 H1650 细胞增殖和诱导其凋亡的作用^[54]。玄参-莪术是中医治疗肿瘤的常用益气活血药对, Dai 等^[55]基于网络药理学和细胞实验发现, 其通过诱导 Caspase-3、Caspase-9 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂解, 上调线粒体介导的 Caspase 依赖性细胞凋亡信号通路抗肿瘤。姜黄素 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 干预 A549 细胞 48 h 可抑制肺癌胞质 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因相关启动子 (Bcl-2-associated death promoter, Bad) 减少和线粒体 Bad 升高, 下降线粒体膜电位, 降低 14-3-3 蛋白的表达, 而且以 Akt 相关性方式促进 Bad 去磷酸化。提示姜黄素通过 14-3-3 蛋白介导 Bad 活化诱导肺癌细胞凋亡^[56]。

6.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

环状 RNA 矮小相关转录因子 1 (circular RNA dwarf associated transcription factor 1, circRUNX1) 在肺癌中表达上调, miR-760 被证实是 circRUNX1 的靶标, Ras 样 GTPase 3D (Ras-like GTPase 3D, RAB3D) 是 miR-760 的靶标。Wu 等^[57]研究发现姜黄素 50 mg/kg 可减少肺癌移植瘤 BALB/c 裸鼠细胞增殖、转移并加速细胞凋亡, 抑制 circRUNX1 的表达。此外, 敲低 RAB3D 可逆转 miR-760 抑制剂对姜黄素处理的肺癌细胞进展的促进作用, 综上, 姜黄素通过 circRUNX1/miR-760/RAB3D 轴抑制肺癌进程。中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NETs) 可促进荷瘤机体高凝状态并促进肿瘤的发展和转移, 补体 C5a (complement factor 5a, C5a) 及 C5a 受体 (C5a receptor, C5aR) 水平的增加与肿瘤的发展有关, 田培裕等^[50]研究发现, 黄芪-莪术 8.2 g/kg 可显著降低 Lewis 荷瘤 C57BL/6J 小鼠瘤质量, 肿瘤细胞凋亡明显增加, C5a/C5aR 通路被抑制, NETs 的表达降低。其机制可能通过抑制 C5a/C5aR 通路进而抑制 NETs 的表达, 改善机体高凝状态, 抑制肿瘤的生长和转移。研究发现^[58], TGF- β 1 诱导 A549 细胞建立体外上皮-间

质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 模型, 姜黄素 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 通过调节关键间充质标志物 MMP2、Vimentin 和 N-cadherin 的表达来减轻 EMT, 提示姜黄素对 TGF- β 1 诱导的 EMT 具有抗转移潜力。郑爽等^[59]研究发现姜黄素 25 $\mu\text{mol/L}$ 可有效抑制 A549 细胞 N-cadherin、Snail, 升高 E-cadherin。此外, 肺癌组 HOX 反义基因间 RNA (hox antisense intergenic RNA, HOTAIR) 的表达量高于癌旁正常组, 姜黄素抑制 HOTAIR 的表达。提示姜黄素可有效抑制 A549 细胞增殖、侵袭及迁移, 姜黄素抑制 A549 细胞 EMT 是通过 HOTAIR 实现的。Wang 等^[60]发现姜黄素 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 可显著抑制 A549 细胞的迁移和侵袭, 同时 miR-206 表达显著升高, 显著降低 mTOR 和 Akt 的磷酸化水平。姜黄素抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭的机制可能是上调 miR-206 和抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。 β -榄香烯 10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导 A549 细胞凋亡, 抑制 EMT 过程, 进而减弱迁移能力^[61]。

6.4 抗肿瘤血管生成

内皮细胞是肿瘤微环境的重要组成部分。Ma 等^[62]发现莪术醇 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 血管生成, 下调 A549 细胞、人肺癌 H1975 细胞特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 的表达, 上调 miR-125b-5p, 降低 NSCLC 细胞中 VEGFA 的表达。此外还发现 SP1 过表达可逆转上述现象, 受抑制的 miR-125b-5p 也有类似现象, 提示莪术醇可能通过 SP1/miR-125b-5p/VEGFA 调节机制, 抑制 NSCLC 的细胞生长和血管生成。这些发现可能为 NSCLC 的治疗提供有效的治疗策略。新生肿瘤血管为肿瘤细胞提供营养, 并为其侵袭和转移创造有利条件。杨倩宇等^[63]采用黄芪-莪术煎液 8 g/kg 干预肺癌荷瘤 C57BL/6 小鼠, 发现其抑瘤率显著升高, 微血管密度值降低, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) /PI3K/Akt 及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) /VEGF 信号通路受到抑制, 且 2 药配伍优于单药, 提示黄芪-莪术抑制肿瘤生长转移和微血管生成的机制可能是抑制 EGFR/PI3K/Akt 及 HIF-1 α /VEGF 信号通路。

6.5 调节自噬

Zhang 等^[64]发现姜黄素 15 $\mu\text{mol/L}$ 联合没食子

酸 40 $\mu\text{mol/L}$ 协同抑制细胞活力, 显著诱导 A549 细胞凋亡。此外, 姜黄素与没食子酸联合使用可显著抑制细胞迁移和侵袭。GFP-LC3 感染实验表明, 姜黄素可以增强没食子酸诱导的细胞自噬, 抑制 Akt/mTOR/P70s6k 信号通路的磷酸化。此外, 姜黄素增强没食子酸诱导的自噬反应可通过 mTOR 抑制剂雷帕霉素和 Akt 激活剂胰岛素逆转。

6.6 逆转化疗药物耐药

癌细胞 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的耐药性是临床癌症治疗的主要障碍。稳定同位素标记技术显示, 莪术醇的关键靶标是醌氧化还原酶 2 (quinone oxidoreductase 2, NQO2)。莪术醇 2、10、50 mg/kg 与 TRAIL100 μg /只联合使用对 NSCLC 移植瘤小鼠具有协同致死作用。莪术醇可靶向 NQO2 引起 ROS 的产生, 从而触发内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) -C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) /死亡受体 5 (death receptor 5, DR5) 信号传导, 使 NSCLC 细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感。提示莪术醇作为 NQO2 抑制剂有临床治疗 TRAIL 耐药癌症的潜力^[65]。Huang 等^[66]研究发现姜黄素可呈剂量相关性抑制人肺癌 HCC827 细胞的谷胱甘肽转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 活性, 姜黄素 200 $\mu\text{mol/L}$ 联合卡铂 5mg/mL 处理 HCC827 细胞 24 h, 其凋亡率增加, β -catenin 的过表达显著缓解了 HCC827 细胞增殖的抑制作用。提示姜黄素通过抑制 GST 活性和 β -catenin 表达, 抑制 HCC827 细胞增殖, 诱导细胞凋亡。Tian 等^[67]研究发现 β -榄香烯 25、50、75 $\mu\text{g/mL}$ 可逆转 NSCLC 细胞对顺铂的耐药性, 并且上调 STAT3、下调 miR-17-5p, β -榄香烯增强 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性的机制可能是调节 miR-17-5p/STAT3 轴。又有研究发现, β -榄香烯 125 $\mu\text{g/mL}$ 通过上调长链非编码 RNA H19 (long noncoding RNA H19, lncRNA H19) 诱导铁死亡增强 EGFR 突变的 NSCLC 细胞对厄洛替尼的敏感性^[68]。 β -榄香烯 60 ng/mL 还可下调 JAK2/STAT3 信号通路拮抗肺癌细胞对紫杉醇的耐药性, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导凋亡^[69]。

6.7 其他途径

在正常的生理状态下, 细胞通过活性氧调控 H_2O_2 水平, 当发生病理变化时, H_2O_2 水平发生紊乱, 胞内核酸、蛋白质结构及功能单位受损, 细胞

凋亡, 引发癌症及严重并发症^[70]。王志强等^[71]研究发现, 姜黄素 40、80、160 $\mu\text{mol/L}$ 处理 A549 细胞, 细胞凋亡率升高, 细胞内代表活性氧 (主要为 H_2O_2) 水平的绿色荧光增强, SOD、活性氧水平明显升高, PI3K/蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路关键蛋白表达水平降低, 且呈剂量相关性。提示姜黄素通过 H_2O_2 介导氧化应激及调控 PI3K/PKC 抑制 A549 细胞增殖, 并诱导凋亡。 β -榄香烯 10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 也可通过下调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路促进氧化应激抑制 A549 细胞凋亡^[72]。 β -榄香烯 120 $\mu\text{g/mL}$ 可与转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 结合, 显著激活 TFEB, 增加参与溶酶体活性的下游基因转录。 β -榄香烯升高谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的泛素化和溶酶体定位, 促进 GPX4 的溶酶体降解。此外, β -榄香烯诱导铁死亡。提示 β -榄香烯通过 TFEB 介导的 GPX4 降解诱导 EGFR 野生型 NSCLC 细胞发生铁死亡^[73]。此外, β -榄香烯 125 $\mu\text{g/mL}$ 还可通过聚合酶 2 介导的 p53 和 PI3K/Akt 信号通路诱导肺癌细胞铁死亡^[74]。 β -榄香烯 5 mg/kg 与顺铂 5 mg/kg 可抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路协同促进细胞凋亡和损害葡萄糖代谢、多重耐药性和维持干细胞样特性^[75]。

莪术活性成分抗肺癌的机制主要是抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、抑制肿瘤血管生成、调节自噬、增强药物 (顺铂、卡铂、厄洛替尼、紫杉醇) 敏感性、介导氧化应激、激活 ERS、诱导铁死亡等, 涉及 Akt/MDM2/p53、JAK2/STAT3、circRUNX1/miR-760/RAB3D、PI3K/Akt/mTOR、EGFR/PI3K/Akt 及 HIF-1 α /VEGF、Akt/mTOR/P70s6k、ERS-CHOP/DR5、miR-17-5p/STAT3 轴、活性氧调控的 H_2O_2 水平、PI3K/PKC、Nrf2/HO-1 等信号通路。研究莪术活性成分抗肺癌的体外实验以 A549 细胞居多, 还包括 H460、HCC827、H1975、NCI-H1770、H1650、H1299 细胞等。此外, 姜黄素衍生物和纳米递送系统体现出良好的抗癌活性, 有成为抗肺癌新药的潜力。莪术活性成分抗肺癌的作用机制见图 1。

7 结语与展望

肺为娇脏, 主气司呼吸, 宣发肃降, 主行水, 朝百脉。不耐受寒热燥湿等外邪, 而且通过鼻与外

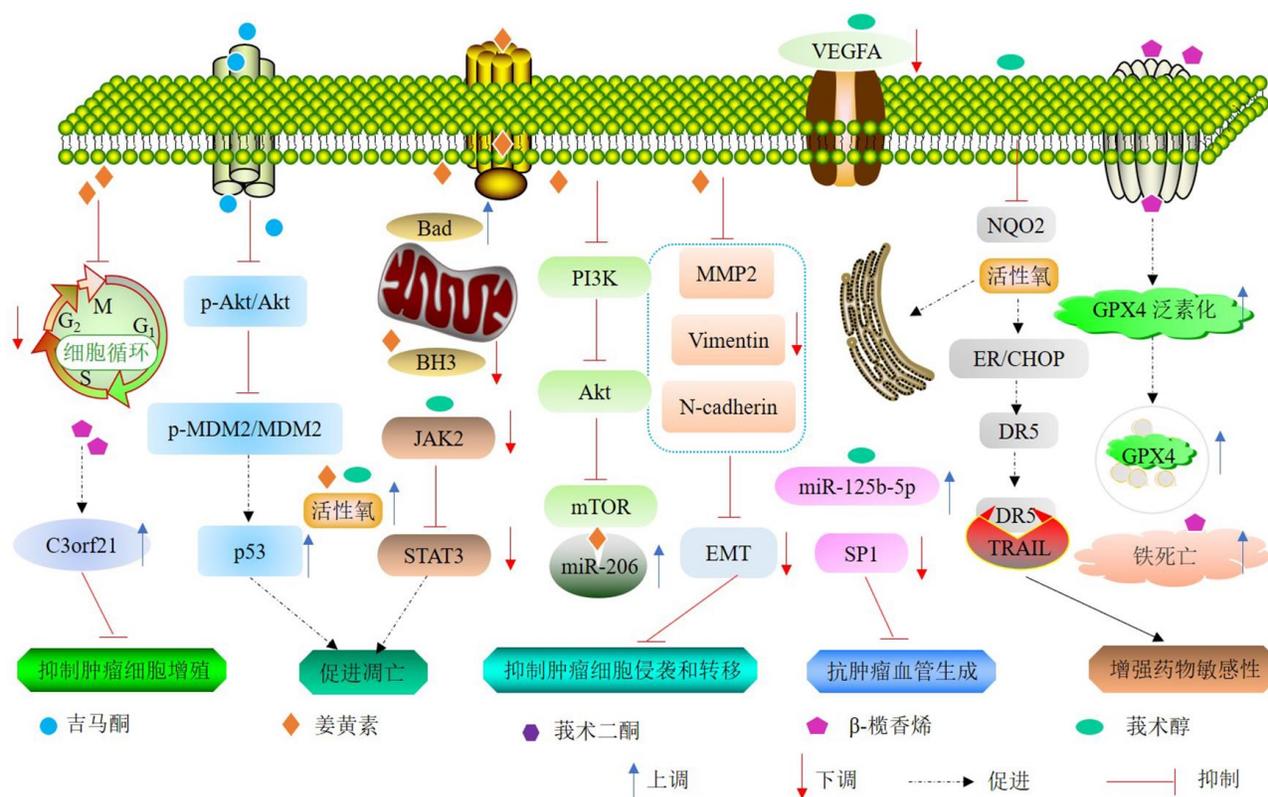


图1 莪术活性成分抗肺癌的作用机制

Fig. 1 Anti-lung cancer mechanism of active ingredients of *Curcuma Rhizoma*

界相通，又外合于皮毛，最容易受到外界的侵袭。莪术包括莪术油（莪术醇、莪术二酮、β-榄香烯）、姜黄素、双去甲氧基姜黄素等多种成分，在临床上对多种肺部疾病有良好的治疗效果。总结近年来国内外文献报道，发现莪术活性成分对 VP、ALI、肺纤维化、COPD、哮喘、肺癌具有较好的保护肺组织作用。但由于肺部疾病易受外邪侵袭影响因素众多，发病因素各有差异，防治的作用机制不相同，而中药多途径、多靶点综合调控的独特性在防治肺部疾病上已经显示出巨大的优势，因此加深对莪术的研究可能会挖掘更多具有防治肺部疾病的活性成分。

莪术防治 VP 的机制主要是抑制病毒复制、提高免疫等。防治 ALI 的机制主要涉及氧化应激和炎症因子等。防治肺纤维化涉及抑制铁死亡并减少胶原沉积、成纤维细胞向肌成纤维细胞分化、抑制糖蛋白沉积、促进 HGF 表达、抑制肺纤维化组织重塑、提高免疫功能等。防治哮喘主要是降低炎症细胞募集改善肺部炎症和气道重塑等。通过缓解炎症和缓解气道重塑及微血管重塑等防治 COPD。抗肺癌的机制主要是抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡、

抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、增强化疗药物的敏感性。莪术防治肺部疾病的信号通路主要是 PI3K/Akt/ mTOR，还涉及 TLR4/NF-κB、NLRP3、Nrf2/HO-1、JAK2/STAT3、Wnt/β-catenin、p53 等炎症相关通路。综上，莪术防治 VP、ALI、肺纤维化、COPD、哮喘与炎症因子的调控相关，其中莪术防治肺纤维化、COPD、哮喘涉及 NF-κB 信号通路，莪术防治 VP 和肺纤维化与提高免疫功能有关。莪术防治 VP 和肺癌还涉及氧化应激。随着研究的深入，莪术防治肺部疾病共同的机制将会有更多报道，为莪术防治肺部疾病奠定坚实基础。莪术配伍三棱和黄芪在防治肺部疾病方面体现了中医配伍增效的理论，为研究含莪术复方提供了实验基础。总体来讲，莪术在防治肺部疾病方面具有良好的疗效。虽然莪术活性成分已开发上市防治病毒性疾病和癌症。但姜黄素衍生物和新型给药系统的研制多停留在体内、外实验，临床研究较少，应加大这一方面的研究，开发疗效更高的临床药物。莪术破血，配伍补益药黄芪、红芪等可治疗症瘕积聚，尤其是治疗癌症方面疗效突出^[76-77]，但其最佳配伍比例目前还存在不统一的问题。莪术是多基原中药，不同

基原的莪术因其产地不同, 活性成分的含量也不同, 研究莪术的用量、配比和作用时间具有重要意义。醋莪术可增强止痛的功效, 研究醋莪术在治疗肺部疾病方面的药效基础同样具有研究价值, 莪术除了醋煮炮制, 还可研究生物发酵后的药理活性, 扩大莪术的用药范围。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 286.
- [2] 王艺涵, 金艳, 张卫, 等. 经典名方中莪术 郁金 姜黄片姜黄的本草考证 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1214-1229.
- [3] 李泽宇, 曹瑞, 郝二伟, 等. 广西莪术化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4687-4699.
- [4] Xu G W, Chen H Y, Cong Z, *et al.* Promotion of transcription factor EB-dependent autophagic process by curcumin alleviates arsenic-caused lung oxidative stress and inflammation in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 125: 109550.
- [5] 张晓, 袁永亮, 荆自伟, 等. 莪术醇通过 SIRT1/FoxO1 通路改善重症急性胰腺炎大鼠肺损伤及诱导肺泡巨噬细胞凋亡的机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(5): 513-519.
- [6] Liu P, Miao K, Zhang L, *et al.* Curdione ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing TGF- β -induced fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 58.
- [7] Zhao Y, Cai J, Shi K H, *et al.* Germacrone induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via the Akt/MDM2/p53 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 452.
- [8] Tan K, Zhang C H, He Z M, *et al.* Construction of an anoikis-associated lncRNA-miRNA-mRNA network reveals the prognostic role of β -elemene in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20185.
- [9] 张心洁, 廖洋洋, 廖婉, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒和微胶囊的制备、表征及体内药动学的比较研究 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1386-1396.
- [10] 贾琳, 刘学飞, 荆志伟, 等. 宣肺散邪分期辨治病毒性肺炎思路 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(12): 2101-2104.
- [11] 周园园, 戴志娟, 张淑君, 等. 莪术油注射液抗新型冠状病毒作用的体内外研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4): 664-667.
- [12] 秦宇雯, 赵祺, 赵宇烁, 等. 温郁金抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的机制探索 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 1977-1983.
- [13] Lai Y N, Yan Y W, Liao S H, *et al.* 3D-quantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(5): 489-502.
- [14] Hsieh P C, Wu Y K, Yang M C, *et al.* Deciphering the role of damage-associated molecular patterns and inflammatory responses in acute lung injury [J]. *Life Sci*, 2022, 305: 120782.
- [15] Ma C H, Liu K, Wang F, *et al.* Neutrophil membrane-engineered *Panax ginseng* root-derived exosomes loaded miRNA 182-5p targets NOX4/Drp-1/NLRP3 signal pathway to alleviate acute lung injury in sepsis: Experimental studies [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 72-86.
- [16] Peng Y Q, Li Y Y, Yang Y X, *et al.* The role and potential regulatory mechanism of STING modulated macrophage apoptosis and differentiation in severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2023, 43(10): 455-468.
- [17] 付志星, 李思瑶, 秦雪梅, 等. 款冬花熏吸干预香烟诱导小鼠肺损伤的代谢组学研究 [J]. 药学学报, 2024, 59(3): 713-723.
- [18] 庄宛滢, 晏军, 李艳华, 等. 从“肺络微型癥瘕”理论探讨特发性肺纤维化治疗的“三期分治”原则 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 6100-6102.
- [19] Yang K, Wu B, Wei W, *et al.* Curdione ameliorates sepsis-induced lung injury by inhibiting platelet-mediated neutrophil extracellular trap formation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110082.
- [20] 张国立, 肖志美, 于翔, 等. 治疗急性肺损伤的莪术油和莪术醇粉雾剂的比较研究 [J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1312-1319.
- [21] An J F, Sun Y, Zhang Q L, *et al.* The effects of germacrone on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in neonatal rats [J]. *Cell Mol Biol*, 2014, 60(4): 8-12.
- [22] Li H F, Zou Q, Wang X M. Bisdemethoxycurcumin alleviates LPS-induced acute lung injury via activating AMPK α pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 63.
- [23] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary

- fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [24] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 240-247.
- [25] 郭思佳, 封继宏, 宋雅琳, 等. 芪术抗纤颗粒对特发性肺纤维化患者肺功能和生活质量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2810-2814.
- [26] 王殷彤, 王成功, 贾思凝, 等. 莪术油通过抑制铁死亡减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(16): 5274-5282.
- [27] Zhou X Q, Tan F, Zhang S X, *et al.* Deciphering the underlying mechanisms of Sanleng-Ezhu for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis based on network pharmacology and single-cell RNA sequencing data [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2023, doi: 10.2174/1573409920666230808120504.
- [28] Durairaj P, Venkatesan S, Narayanan V, *et al.* Protective effects of curcumin on bleomycin-induced changes in lung glycoproteins [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1/2): 159-167.
- [29] Miao Y M, Zhang Y J, Qiao S M, *et al.* Oral administration of curcumin ameliorates pulmonary fibrosis in mice through 15d-PGJ2-mediated induction of hepatocyte growth factor in the colon [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 422-435.
- [30] Gouda M M, Rex D A B, Es S P, *et al.* Proteomics analysis revealed the importance of inflammation-mediated downstream pathways and the protective role of curcumin in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in C57BL/6 mice [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(8): 2950-2963.
- [31] Chang W A, Chen C M, Sheu C C, *et al.* The potential effects of curcumin on pulmonary fibroblasts of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-approaching with next-generation sequencing and bioinformatics [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5458.
- [32] Fathimath M M, Barki R R, Shaikh S B, *et al.* Curcumin intervention during progressive fibrosis controls inflammatory cytokines and the fibrinolytic system in pulmonary fibrosis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 449: 116116.
- [33] 杨青, 王磊, 程颖. 姜黄素介导 Sirt1 信号通路对细菌性肺炎幼鼠免疫应答及肺间质纤维化的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(8): 681-687.
- [34] Hammad H, Lambrecht B N. The basic immunology of asthma [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [35] 段亚辉, 秦雪梅, 李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3700-3706.
- [36] Jia S S, Guo P, Lu J H, *et al.* Curcumol ameliorates lung inflammation and airway remodeling via inhibiting the abnormal activation of the Wnt/ β -catenin pathway in chronic asthmatic mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2641-2651.
- [37] Shahid H, Shahzad M, Shabbir A, *et al.* Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of curcumin for the treatment of allergic asthma: Effects on expression levels of pro-inflammatory cytokines and aquaporins [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2037-2047.
- [38] Quan M, Alismail A, Daher N, *et al.* Randomized, placebo controlled, double blinded pilot superiority phase 2 trial to evaluate the effect of curcumin in moderate to severe asthmatics [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 268.
- [39] Wu Y F, Chen Y Q, Li Q, *et al.* Tetrahydrocurcumin alleviates allergic airway inflammation in asthmatic mice by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6830-6840.
- [40] 武音帆, 李琴, 邹进超, 等. 腹腔注射四氢姜黄素对卵清蛋白诱导过敏性哮喘小鼠的治疗作用 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2020, 41(4): 525-533.
- [41] Jaiswal A, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin and dexamethasone combination ameliorates inflammasome (NLRP3) activation in lipopolysaccharide exposed asthma exacerbations [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 436: 115861.
- [42] Islam R, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin and sodium butyrate modulates airway inflammation and fibrosis via HDAC inhibition in allergic asthma [J]. *Cytokine*, 2022, 149: 155720.
- [43] 刘嘉敏, 王露, 张树娟, 等. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭有效性和安全性的Meta分析及证型分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(23): 7259-7271.
- [44] 张瑞, 陈亚飞, 李小丽, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的改善作用及机制 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(8): 495-501.
- [45] 周芳, 陈林, 蔡佳, 等. 姜黄素基于 IL-8/MUC5ac 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠的干预效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23): 5262-5266.
- [46] Li Q P, Sun J, Mohammadtursun N, *et al.* Curcumin

- inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR γ -NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7983-7994.
- [47] 梁斌, 黄美健. 姜黄素对慢性阻塞性肺病患者外周血内皮祖细胞血管生成能力的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 794-797.
- [48] 王军徽, 肖萌, 马功贤, 等. 非小细胞肺癌中医药治疗研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1663-1665.
- [49] 陈滨海, 张光霁. 肺癌的“痰毒瘀”微观模型初探 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 50-54.
- [50] 田培裕, 于泓洋, 李潇, 等. 黄芪-莪术基于 C5a/NETs 途径抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤转移的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 27-36.
- [51] 李冰, 周平, 靳义. 吉马酮对人非小细胞肺癌 NCI-H1770 细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 819-823.
- [52] Cai H, Ren L L, Wang Y, *et al.* Beta-elemene reduces the malignancy of non-small cell lung cancer by enhancing *C3orf21* expression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 571476.
- [53] 刘嘉欣, 黎同明, 黄慧贤, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨姜黄素诱导 A549 细胞凋亡的机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2487-2491.
- [54] 黎莉莉, 郭芳, 莫斯喻, 等. 莪术醇诱导 H1650 肺癌细胞凋亡的机制探讨 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(2): 175-179.
- [55] Dai S Y, Zhang G, Zhao F M, *et al.* Study on the molecular mechanism of the herbal couple *Sparganii Rhizoma-Curcumae Rhizoma* in the treatment of lung cancer based on network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6664489.
- [56] Endo H, Inoue I, Masunaka K, *et al.* Curcumin induces apoptosis in lung cancer cells by 14-3-3 protein-mediated activation of Bad [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(12): 2440-2447.
- [57] Wu X D, Chen H, Liu N, *et al.* Curcumin suppresses lung cancer progression via circRUNX1 mediated miR-760/RAB3D axis [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(5): 506-516.
- [58] Kandagalla S, Sharath B S, Sherapura A, *et al.* A systems biology investigation of curcumin potency against TGF- β -induced EMT signaling in lung cancer [J]. *3 Biotech*, 2022, 12(11): 306.
- [59] 郑爽, 许林晖, 夏书月. 姜黄素抑制肺癌细胞 A549 上皮间质转化的机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 32-40.
- [60] Wang N Z, Feng T, Liu X N, *et al.* Curcumin inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer cells through up-regulation of miR-206 and suppression of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Acta Pharm*, 2020, 70(3): 399-409.
- [61] 李琳, 成光宇, 李庆杰, 等. β -榄香烯对非小细胞肺癌细胞迁移的影响及其机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(10): 3571-3577.
- [62] Ma C J, Tang X J, Tang Q, *et al.* Curcumol repressed cell proliferation and angiogenesis via SP1/mir-125b-5p/VEGFA axis in non-small cell lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1044115.
- [63] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪-莪术抑制肺癌血管生成及其对 EGFR/PI3K/Akt 和 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4039-4043.
- [64] Zhang Q, Qiao H W, Wu D D, *et al.* Curcumin potentiates the galbanic acid-induced anti-tumor effect in non-small cell lung cancer cells through inhibiting Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117044.
- [65] Zhang J, Zhou Y, Li N, *et al.* Curcumol overcomes TRAIL resistance of non-small cell lung cancer by targeting NRH: Quinone oxidoreductase 2 (NQO2) [J]. *Adv Sci*, 2020, 7(22): 2002306.
- [66] Huang L P, He X Y, Zuo X. The effect and mechanism of curcumin combined with carboplatin chemotherapy promoting on apoptosis of lung cancer HCC827 cells [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1932692.
- [67] Tian Q, Tong W X, He A B. β -Elemene enhances cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cells via the miR-17-5p/STAT3 axis [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14395.
- [68] Xu C, Jiang Z B, Shao L, *et al.* β -Elemene enhances erlotinib sensitivity through induction of ferroptosis by upregulating lncRNA H19 in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106739.
- [69] 程吕欢, 邬海, 于新慧, 等. β -榄香烯对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(13): 1340-1342.
- [70] Lodge D, Neville D, Brown T, *et al.* P81 Bedside measurement of exhaled breath condensate hydrogen peroxide differentiates lung cancer and interstitial lung disease from healthy controls [J]. *Thorax*, 2019, 74(S2): A133.
- [71] 王志强, 周斌锋, 彭兵锋, 等. 姜黄素介导过氧化氢对肺癌细胞 A549 氧化应激及 PI3K/PKC 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 5038-5042.

- [72] 李琳, 连树林, 楚云杰, 等. β -榄香烯对非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及氧化应激的影响 [J]. 肿瘤, 2020, 40(9): 625-632.
- [73] Zhao L P, Wang H J, Hu D, *et al.* β -Elemene induced ferroptosis via TFEB-mediated GPX4 degradation in EGFR wide-type non-small cell lung cancer [J]. *J Adv Res*, 2023: S2090-S1232(23)00234-5.
- [74] Gong Z, Liu Z G, Du K Y, *et al.* RETRACTED: Potential of β -elemene induced ferroptosis through Pole2-mediated p53 and PI3K/Akt signaling in lung cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110088.
- [75] Cheng G Y, Li L, Li Q J, *et al.* β -elemene suppresses tumor metabolism and stem cell-like properties of non-small cell lung cancer cells by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(4): 1535-1555.
- [76] 魏巍, 王冰瑶. 莪术及其主要成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2154-2160.
- [77] 鲍宁, 陈子超, 赵春芹, 等. 黄芪-莪术药对及其活性成分抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5101-5111.

[责任编辑 赵慧亮]

• 公益广告 •

