

黄芪-莪术药对抗肺癌的物质基础及作用机制研究进展

周银杰¹, 万籽晗², 余沛霜², 李遇伯², 田淑峰^{2*}, 沈海波^{1*}

1. 宁波市第二医院, 浙江 宁波 315016

2. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 肺癌为全球发病率较高的恶性肿瘤之一, 正虚邪实是其基本病机, 因此治疗肺癌以益气活血为关键。黄芪-莪术药对是中医益气活血法常用药对, 二者配伍具有益气化瘀功效, 多项研究表明黄芪-莪术药对可用于治疗肺癌。通过以黄芪-莪术药对为核心, 多角度综述其活性成分及抗肺癌作用机制, 具体包括抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制侵袭与迁移、抗肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境、调节免疫功能等, 为临床治疗肺癌提供参考。

关键词: 益气活血; 黄芪; 莪术; 肺癌; 黄芪多糖; 黄芪甲苷; 姜黄素; 莪术醇; 毛蕊异黄酮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7547-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.032

Research progress on against lung cancer substance basis and mechanism of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* herb pair

ZHOU Yinjie¹, WAN Zihan², YU Peishuang², LI Yubo², TIAN Shufeng², SHEN Haibo¹

1. Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315016, China

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Lung cancer is one of the malignant tumors with high incidence worldwide. Deficiency of vital energy and presence of pathogenic factors are its fundamental pathogenesis, hence the treatment of lung cancer is crucially focused on invigorating *qi* and activating blood circulation. Huangqi (*Astragali Radix*)-Ezhu (*Curcumae Rhizoma*) medicine pair is commonly used to nourish *qi* and promote blood circulation in traditional Chinese medicine. Combining the two has the effect of nourishing *qi* and removing blood stasis. Numerous studies have indicated that *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* pair can be used to treat lung cancer. By focusing on *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* pair, we reviewed its active components and mechanisms of action against lung cancer from multiple perspectives, including inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis, inhibiting invasion and migration, anti-tumor angiogenesis, regulating the tumor microenvironment, and modulating immune functions, to provide references for the clinical treatment of lung cancer.

Key words: tonifying *qi* and activating blood; *Astragali Radix*; *Curcumae Rhizoma*; lung cancer; *Astragalus* polysaccharides; astragaloside; curcumin; curcumol; calycosin

肺癌是起源于气管、支气管及肺部的一种具有广泛临床病理特征的异质性疾病。据 2022 年全球癌症报告数据显示, 肺癌是目前全球发病率与死亡率均较高的恶性肿瘤之一^[1-2]。肺癌分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC

占 80% 以上^[3]。目前, 放疗、化疗、手术等西医治疗可取得一定治疗效果, 但后期多产生耐药、基因突变、肿瘤复发等不良反应, 特别是针对 NSCLC 晚期患者疗效不佳^[4]。中医治疗肿瘤已有悠久的历史, 殷墟甲骨文最早记载了“瘤”, 而《卫济宝书》首次出现“癌”字, 关于肺癌的病因和病机, 中医学界

收稿日期: 2024-04-10

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目; 天津市科技局重大专项与工程计划项目 (21ZXJBSY00040)

作者简介: 周银杰, 副主任医师, 从事中药防治肺癌和食管癌研究。E-mail: 149390792@qq.com

*通信作者: 田淑峰, 硕士, 从事中药学与医学检验研究。E-mail: t13835589404@163.com

沈海波, 主任医师, 从事中药干预肺癌与食管癌的研究。E-mail: shbfly7516@163.com

认为“正虚邪实”为肺癌的根本病机,《医宗必读·积聚》言:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”全身正气虚损难以御邪,局部毒邪阻滞致正气日益虚弱,二者相互影响。张景岳在《景岳全书》云:“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚致病。”肺积者,属阴阳失调,邪气入肺,滞而不化,气机阻郁,血行不畅,津聚痰凝,瘀毒胶结,日久故积成^[5-6],因此益气活血是贯穿肺癌治疗的常用方法之一。早在《伤寒杂病论》中便有将益气药与活血药配伍使用的记载,其中黄芪-莪术为代表性药对。黄芪为补气诸药之最,善壮后天之本,莪术能破血散瘀、行气化积,二者配伍可补脾胃、破癥消积,达到抑制肺癌的作用^[7]。本文将深入探讨黄芪-莪术药对的配伍研究与抗肺癌作用机制,综合分析其活性成分及多途径抗癌机制,如抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制侵袭与迁移、抗肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)、调节免疫功能等,为肺癌临床治疗提供新思路与参考。

1 黄芪-莪术药对配伍研究

黄芪为豆科黄芪属植物的干燥根茎,始载于《神农本草经》,将其列为上品,具有补气升阳、益气固表等功效。现代药理研究表明,黄芪中富含的多种活性成分可发挥抗肿瘤、增强免疫、保护脏器、抗氧化等作用^[8-13]。莪术为姜科植物莪术、广西莪术和温郁金的根茎,首载于《药性论》,具有行气破血、消积止痛的功效,同时也可抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗氧化等^[14-15]。黄芪-莪术作为中医益气活血法常用药对,源于张锡纯所著的《医学衷中参西录》,其中“理冲汤”为黄芪、莪术 2 味中药配伍而成,既可化补药之滞又不伤正气^[16-17];国医大师朱良春认为黄芪得莪术补气而不壅中,攻破并不伤正,二药相伍,行中有补,补中有行,相得益彰^[18];孙桂芝教授善用黄芪-莪术配伍治疗肿瘤,与化疗药物联合使用,能够明显改善患者的生存质量,对肿瘤有很好的抑制作用^[19];窦永起教授将辨病与辨证相结合用于恶性肿瘤的诊治,发现黄芪-莪术配伍可有效抑制肿瘤转移^[20];临床现在也善用黄芪-莪术治疗肺癌,发挥益气化瘀之功效^[21-22]。数年来,黄芪、莪术的单药活性成分研究已经取得了很大进展,但其药对配伍的功效不仅仅是单药成分的简单叠加,以上研究均表明,若将二者协同配伍,则可补气健脾、补益正气、益气活血,更好地发挥抗肿瘤作用^[23-24]。

1.1 黄芪-莪术药对的化学成分鉴定

近年来,针对黄芪和莪术中化学成分的研究逐渐增加,为阐明其药效物质奠定了基础。有研究利用高效液相串联电雾式检测器指纹图谱检测黄芪化学成分发现了 4 种黄酮类成分:毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、刺芒柄花苷、刺芒柄花素,以毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量较多;6 种皂苷类成分:黄芪甲苷、黄芪皂苷 I~III、异黄芪皂苷 I、异黄芪皂苷 II,以黄芪皂苷 I 成分较多^[25-26];2 种黄芪多糖(Astragalus polysaccharides, APS): APSI 和 APSII, APSII 由甘露糖、鼠李糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖 6 种单糖组成, APSI 则以戊糖含量相对较高^[27-28]。莪术的主要化学成分为挥发油与姜黄素类,蓝振威等^[29]通过气相色谱-质谱联用仪鉴定不同品种莪术挥发油成分共 40 种,如芳樟醇、吉马酮、莪术二酮等。李华露等^[30]利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱检测 4 种不同基原郁金中的化学成分,共检出 37 种成分,以倍半萜类和姜黄素类化合物为主,温郁金、桂郁金、绿丝郁金中主要是倍半萜类成分,如莪术醇、姜萜醇酮、青蒿酸等;姜黄素类成分为黄丝郁金的特有成分。顾丽亚等^[31]采用高效液相色谱法测定了 30 种不同产地莪术饮片样品中 8 种成分的含量,结合多元统计分析方法发现姜黄素、去甲氧基姜黄素、莪术二酮、呋喃二烯等可作为差异标志性成分筛选不同莪术饮片。

上述活性成分构成黄芪-莪术药对配伍发挥作用的物质基础,而不同配伍组合、配伍比例可影响其活性成分的溶出率,进而影响配伍药对协同增效,目前常采用液相或气相色谱法进行研究,探讨配伍前后活性成分变化情况,以选择最佳配伍方式指导临床用药^[32]。谭喜莹等^[33]采用气相色谱法测定黄芪、莪术不同配伍比例中莪术挥发油成分的含量变化,结果显示 β -榄香烯、莪术醇、吉马酮、新莪术二酮 4 种成分的含量显著升高,以黄芪-莪术 2:1 效果最好,3:1 次之,且含量均高于单药莪术中各活性成分,证明二者配伍可产生助溶现象。Yin 等^[34]对比分析了黄芪-莪术配伍前后化学成分的含量变化,发现与单味药相比,大多数脂溶性成分如莪术烯醇、莪术二酮、异莪术烯醇、吉马酮等在药对中显著增加,表明二者配伍在促进生物活性成分溶出方面具有协同作用。此外,有研究表明,黄芪、莪术共煎后黄芪甲苷、黄芪皂苷、毛蕊异黄

酮、芒柄花黄素、莪术二酮、莪术醇等成分溶出率增加,成分含量测定结果表现为黄芪、莪术共煎>黄芪、莪术单煎合并>黄芪单煎>莪术单煎,其中二药共煎为莪术单煎的 3~4 倍,可能是由于莪术中脂质成分的溶出率依赖于黄芪皂苷类及黄酮类表面活性成分的助溶或保护作用^[35]。孙若岚^[36]采用超高效液相色谱-串联四极杆/线性离子阱质谱法测定了黄芪-莪术药对在不同配伍比例下主要活性成分的变化,发现配伍比例为 2:1 时,黄芪甲苷、姜黄素、毛蕊异黄酮、 β -榄香烯含量升高程度高于其他配比组;3:2 时,芒柄花黄素、吉马酮、莪术烯含量升高较明显;1:1 时,毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷含量升高。综上,黄芪-莪术配伍过程中存在相互作用,相比单药成分含量有所不同,可影响肿瘤生长与转移效果。

1.2 黄芪-莪术药对的体内效应物质研究

中药成分较为复杂,因其多途径、多靶点、多成分发挥作用的特点导致体内药效成分及作用机制不清晰,王喜军教授提出并完善了“中药血清药物化学”理论,中药经适当途径给药进入体内经过吸收、代谢等过程,其入血成分是真正发挥药效作用的有效成分,包括原型成分、代谢产物及内源性生理活性物质^[37]。刘子菡等^[38]基于中药系统药理学数据库和分析平台数据库筛选黄芪口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、成药性 ≥ 0.18 的有效入血成分,发现丁子香酚、蛇床子素、异鼠李素、芒柄花素、毛蕊异黄酮等 17 种成分可增强机体的免疫功能。鲁利娜^[39]利用超高效液相色谱-质谱法检测大鼠口服黄芪水提物浓缩液后血清、尿液样品中的化学成分,结果显示共鉴别出 5 个原型成分、9 个代谢产物,如毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、大豆苷元等;另外发现毛蕊异黄酮葡萄糖苷主要经肝代谢入血,芒柄花苷经肠代谢入血。许京等^[40]采用液相-离子阱质谱联用技术检测大鼠口服黄芪药液后的入血成分,共鉴定出 13 种成分,包括异黄芪皂苷 I、异黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 I~III、毛蕊异黄酮苷、黄芪甲苷等。郭明鑫等^[41]采用气相色谱-质谱联用技术检测莪术油中 7 种有效成分(α -蒎烯、1,8-桉叶油素、龙脑、 β -榄香烯、莪术醇、吉马酮、莪术二酮)的血药浓度及其药动力学研究,显示莪术油的整体药动力学参数,如达峰浓度、达峰时间、末端消除半衰期及药时曲线下面积等,与未整合前有较大差异。中药配伍成分的复杂性是导致黄芪-莪术药对

药动力学研究甚少的主要原因,且配伍之后物质基础改变将导致不同的生物效能,如增效、减毒等。Liu 等^[42]应用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法检测黄芪-莪术 2:1 水煎液和黄芪-莪术给药组大鼠血清中的黄芪甲苷、姜黄素、山柰酚、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮等 13 种效应成分,将黄芪-莪术药对的体内、外效应成分进行鉴定对比,其中黄芪的 3 种皂苷成分(黄芪甲苷 I、黄芪甲苷 III、黄芪甲苷 IV)仅出现在水煎液中,推测该类成分在吸收入血后可能转化为其他代谢成分。

中药除在体内直接入血发挥作用外,还可通过调节中间媒介物质(intermediate substances, IMS)发挥间接调控作用,其中 IMS 主要包括蛋白质、内源性代谢物、肠道菌代谢物等^[43]。孙若岚^[36]利用主成分分析和聚类分析法评估黄芪-莪术不同配伍比例对小鼠结肠癌转移的干预效应,结果发现黄芪-莪术 1:1 组肿瘤生长抑制效果最佳,2:1 组对肿瘤转移抑制作用最为显著,与黄芪-莪术增强 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、波形蛋白和 p53 蛋白表达有关。代谢组学可从整体出发对血液、尿液等样品进行分析,评估内源性代谢物在药对干预疾病过程中的具体作用与影响。研究表明,黄芪-莪术药对 6 g/kg 可有效抑制小鼠体内肿瘤的生长和转移,借助超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱代谢组学技术对血清内源性代谢物进行检测和数据处理分析,确定了给药组和模型组的 17 种差异代谢物,发现二者配伍发挥抗肿瘤作用涉及的代谢途径包括咖啡因代谢、视黄醇代谢及缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、氨酰-tRNA 生物合成;另外,黄芪-莪术不同配伍比例对血清内源性代谢物和相关代谢途径的调节不同,其中黄芪-莪术 2:1 时可以达到最佳疗效^[44]。药物配伍同样也会影响肠道菌群代谢产物的变化,Gu 等^[45]运用气相色谱-质谱联用技术检测黄芪-莪术不同配伍比例对小鼠肠内容物中 7 种短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)含量的影响,结果发现黄芪-莪术药对通过上调 SCFAs 的含量并调节肠道菌群平衡来抑制肿瘤生长。以上结果说明药物配伍对体内成分变化影响较大,深入了解其作用机制和生物效应对肿瘤的诊断、治疗具有重要意义。

2 抗肿瘤作用机制

2.1 抑制肺癌细胞增殖

肿瘤发生的主要原因是异常细胞不受控地增殖,浸润周围正常组织或器官,而浸润程度决定了

肿瘤的恶性程度。黄芪-莪术药对及其多种活性成分可通过不同机制来抑制肺癌细胞的增殖,发挥抗肺癌的作用。Wang 等^[46]采用高效液相色谱法测定黄芪-莪术传统汤剂和浓缩颗粒的有效成分,发现二者活性成分基本相同,均可抑制 Lewis 肺癌小鼠体内肿瘤细胞的生长,且无肝肾毒性。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号转导是调节细胞增殖、分化和存活的关键环节^[47]。Xu 等^[48]发现黄芪-莪术不同配比均可降低异种移植小鼠模型中 Lewis 肺癌细胞的生长,且以 3:1 配伍比例治疗效果最佳,其作用机制与抑制 MAPK 信号通路相关。APS 200 mg/L 和姜黄素 32 mg/L 联合使用可降低化学缺氧诱导的人肺癌 A549 细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达,增加了 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的表达,从而抑制 A549 细胞增殖,启动细胞凋亡^[49]。此外有大量研究表明,黄芪、莪术单独使用时,其活性成分也可通过多途径、多靶点发挥抗肿瘤作用^[50-53],如黄芪甲苷可降低增殖细胞核抗原表达,上调 Caspase-3/9 表达,或刺激蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) / β -catenin 轴,或抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路来抑制肺癌细胞的增殖^[54-56]。

2.2 诱导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡是一种由基因调控的程序性细胞死亡过程^[57]。研究表明,黄芪-莪术药对及其活性成分可以通过调节凋亡相关蛋白表达、信号通路等诱导肺癌细胞凋亡。周豫昆等^[58]通过研究黄芪-莪术不同配伍比例对 Lewis 小鼠及 A549 细胞的影响,发现其细胞凋亡率升高,沉默信息调节蛋白 3 (silent information regulator 3, SIRT3) mRNA 表达上调,低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达下调,表明黄芪-莪术药对可调控 SIRT3/HIF-1 α 信号通路,促进细胞凋亡,抑制侵袭与迁移,且以 3:1 配比效果最显著。黄芪-莪术药对也可在扶正抗癌方中发挥作用,其机制是下调 miR-141-3p 的表达,介导磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt 通路,上调抑癌基因蛋白磷酸酶与张力蛋白同源物的表

达,同时抑制 Akt 磷酸化,促进促凋亡蛋白磷酸化,从而诱导细胞凋亡^[59];扶正抗癌方联合吉非替尼诱导 A549 细胞凋亡效果更佳,二者具有协同抗癌作用^[60]。黄芪甲苷 IV、芒柄花苷和莪术中榄香烯均可调控肺癌细胞中相关凋亡生物标志物的表达,如降低 Bcl-2、上调 Bax 表达,从而促进细胞凋亡^[61-63]。姜黄素和吉马酮也可诱导细胞凋亡,前者与 miR-548ah-5p 参与细胞周期过程的基因表达、p38 MAPK 磷酸化的上调相关,后者与 Akt/双微体同源基因 2/p53 信号通路相关^[64-67]。

2.3 抑制肺癌细胞侵袭和迁移

肿瘤的侵袭与转移是肿瘤复发与癌症死亡的主要原因。中性粒细胞与肿瘤发生、发展的各个阶段密切相关,田培裕等^[68]发现补体 C5a 与受体 C5aR 结合后促进中性粒细胞释放囊泡,形成中性粒细胞外诱捕网,从而促进肿瘤转移,而黄芪-莪术药对可以抑制此过程,改善机体血液的高凝状态,进而抑制肿瘤的生长与转移。黄芪也可增强莪术对肺癌细胞转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、HIF-1 α 的抑制作用,发挥抑瘤和抗转移作用,其中 2 味药配比为 3:1 时效果最佳,且配伍组均优于单药莪术组^[69-70]。研究表明上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 是侵袭转移这一过程的重要环节,EMT 可促使肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力,导致肿瘤细胞扩散与转移^[71]。许成勇等^[72]通过实验验证了黄芪-莪术配伍可以抑制肺癌细胞转移,作用机制与 EMT 相关标志物如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 高表达、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 低表达相关,且黄芪-莪术配伍抑制肿瘤细胞转移效果明显优于单用黄芪、莪术。姜黄素可以改变 TGF- β 诱导的 A549 细胞中 E-cadherin 和波形蛋白等表达,抑制 EMT 发生,从而抑制细胞的侵袭与迁移^[73]。此外,研究发现姜黄素也可通过上调 miRNA 的表达,抑制 Wnt、PI3K/Akt/雷帕霉素靶体蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 相关信号通路,发挥抗增殖和抗迁移作用^[74-75]。

2.4 抗肿瘤血管生成

新生血管可以为肿瘤细胞的生长提供营养物质和氧气,促进肺癌细胞的生长与转移,HIF-1 α 作为血管生成的启动子可参与诱导血管生成,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与对应受体结合后,可以促使血管新生,

保持血管壁通透性与完整性^[76]。杨倩宇等^[77-78]运用网络药理学发现黄芪-莪术可显著抑制 PI3K 磷酸化及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、Akt 等蛋白表达, 推测其通过 EGFR/PI3K/Akt 通路拮抗肺癌血管生成并进行实验验证, 结果表明黄芪总皂苷与莪术醇联用效果更佳。此外, APS 联合姜黄素是黄芪-莪术活性成分配伍中抑制 A549 细胞增殖的最佳配伍组合, 主要是通过调控 Bax、Bcl-2、Caspase-3 等表达促进 A549 细胞凋亡, 并下调 TGF- β 1/MAPK/HIF-1 α 信号通路中蛋白表达, 进而抑制肿瘤血管生成^[79]。微血管密度 (micro vascular density, MVD) 是肿瘤血管形成程度的标志, 黄芪-莪术药对可以降低小鼠 MVD, 增加周细胞覆盖率, 改善肿瘤血管结构, 促进 CD8⁺ T 细胞分化, 同时 TME 中的 γ 干扰素释放增多, 进而促进肿瘤血管正常化, 抑制肿瘤细胞生长^[80]。黄芪-莪术配伍也可直接降低 MVD, 抑制 VEGF 平均光密度表达, 发挥抑制肿瘤生长与转移的作用^[81]。

2.5 调控 TME

TME 包括肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质等, 是肿瘤细胞赖以生存的周边环境, 其存在可以增强肿瘤细胞生长, 迁移能力及免疫逃逸能力, 进而促进肿瘤的发生发展^[82]。于泓洋等^[83]以黄芪-莪术水煎液 8.2 g/kg ig 于 Lewis 肺癌小鼠, 结果发现给药组肿瘤生长缓慢, 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65、p-NF- κ B p65 含量减少, 故推测黄芪-莪术药对可以抑制 NF- κ B 通路磷酸化, 从而调控 TME, 拮抗肿瘤。研究表明, 黄芪-莪术 3:1 可调控免疫细胞比例和平衡, 使 TME 发生改变, 从而抑制肿瘤生长^[84]。肿瘤缺氧微环境是在肿瘤生长过程中由于 TME 中毛细血管氧供应不足而形成, 并有利于肿瘤转移、侵袭, 黄芪-莪术作为补气活血药对, 通过多成分、多靶点、多途径使缺氧微环境得到缓解, 重塑 TME^[85]。髓源性抑制细胞通过增强精氨酸酶 1 和一氧化氮合酶 2 的活性、产生过量活性氧, 并抑制 T 细胞的增殖和活化, 在 TME 的免疫抑制中起关键的核心作用, 而姜黄素可逆转髓源性抑制细胞诱导的免疫抑制和 T 细胞减少, 从而延缓肿瘤进展^[86]。黄芪的活性成分 APS 可通过影响 TME 中外泌体来发挥作用, 其机制为 APS 通过改变外泌体相关蛋白质水平, 影响 TME 中的炎症反应, 从而抑制肺癌^[87]。

2.6 调节机体免疫功能

中药以扶正祛邪为核心, 增强机体免疫功能, 为恶性肿瘤治疗带来独特的整体化治疗优势^[88]。黄芪与莪术的协同应用可有效调节免疫功能, 体现出显著的抗肿瘤效果, 研究表明黄芪-莪术 2:1 制成的水煎液 6、9 g/kg 能够调控巨噬细胞和调节性 T 细胞的活性, 具体表现在 M₁ 型巨噬细胞的上调及对 M₂ 型巨噬细胞、调节性 T 细胞及相关炎症因子的抑制作用, 从而拮抗肿瘤发生和转移^[89]。肿瘤相关巨噬细胞存在功能不同的 2 种极化表型: M₁ 型和 M₂ 型, 一方面, M₁ 型拮抗肿瘤的发生发展; 另一方面, M₂ 型增强肿瘤细胞增殖、侵袭能力^[90]。因此, 抑制肿瘤生长的有效治疗策略之一可能是通过诱使 M₁ 巨噬细胞极化增加, 并使 M₂ 型巨噬细胞向 M₁ 型巨噬细胞转变^[91]。ig 黄芪-莪术 2:1 水煎液于小鼠, 能有效下调 M₂ 型巨噬细胞的比例抑制肿瘤生长和体内转移, 具体机制为降低转录因子特异性蛋白 1 水平, 调节信号轴遏制 M₂ 型巨噬细胞发生极化^[92]。在体外细胞实验中, 黄芪甲苷和 β -榄香烯二联用可使巨噬细胞的吞噬能力提高, 并可以增加免疫相关共刺激因子的表达水平, 进一步促使 T 细胞的活化和免疫功能增强^[93]。树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 作为关键的抗原呈递细胞, 在启动抗肿瘤免疫反应中发挥作用, 是免疫治疗策略的重要靶点, 研究表明黄芪甲苷联合 β -榄香烯 10 μ g/mL 可以增加 DCs 的分化、成熟和细胞因子的分泌, 使机体细胞免疫能力增强^[94]。王茜^[95]基于网络药理学和转录组学方法分析黄芪-莪术药对抑制肺癌进展的调控机制, 发现主要是通过提高肿瘤组织免疫相关的细胞因子趋化因子配体 5 和趋化因子受体 3 及免疫细胞 CD4 和 CD8a 转录水平, 减少抑制性免疫细胞 CD4⁺ T 细胞并增加 CD8⁺ T 细胞的数量, 从而提高免疫功能、改善免疫抑制状态达到抗肺癌的作用。黄芪-莪术水煎液 0.82 g/mL 能够有效抑制肺癌进展, 其机制为通过下调补体 C5a 并抑制 JAK2/STAT3 信号通路来影响辅助性 T 细胞 17 与调节性 T 细胞的平衡, 进而发挥免疫调节功能, 发挥抗肿瘤活性作用^[84]。

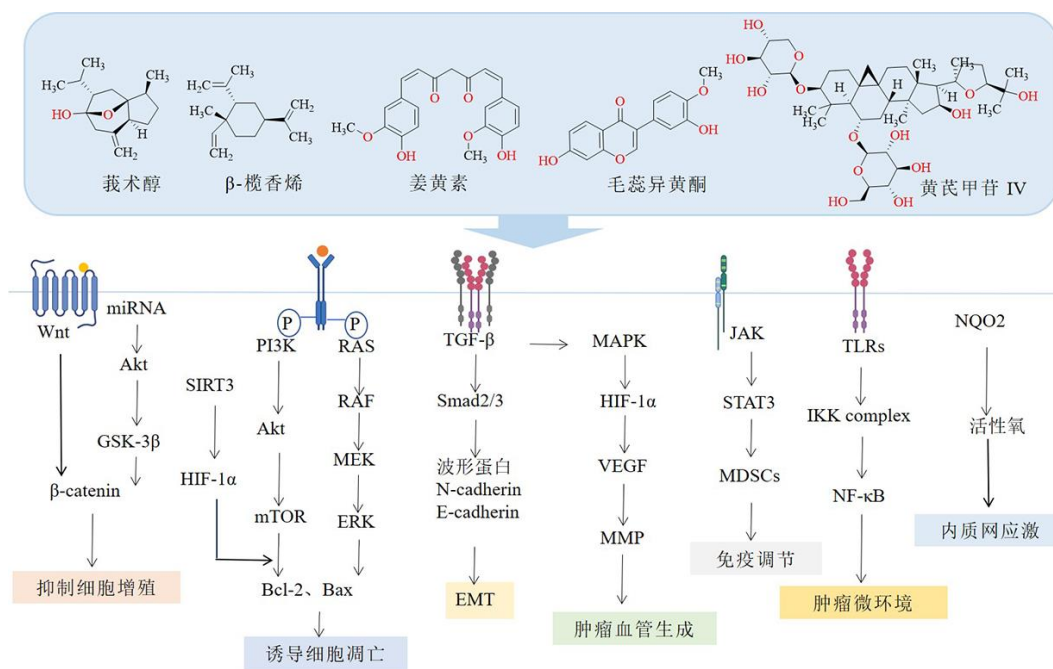
2.7 其他

黄芪-莪术药对也出现在多种方剂中, 临床上常用于治疗肺癌, 如益肺消积方可降低患者血清肿瘤标志物水平, 提高患者的生活质量^[96]; 解毒清热方可减轻患者消化道反应与癌性发热症状^[97]; 扶

正增效方可增强肺腺癌细胞的放射敏感性抑制细胞增殖^[98]；益气固本消癌方、芪甲扶正方可提高机体免疫功能，发挥抗肿瘤免疫作用^[99-100]。肿瘤细胞诱导的血小板聚集（tumor cell-induced platelet aggregation, TCIPA）与肿瘤细胞的侵袭转移相关，黄芪-莪术配伍可降低 TCIPA 血浆组织因子含量和血小板活化程度，从而抑制 Lewis 荷瘤小鼠发生肿瘤转移^[101-102]。黄芪甲苷 IV 和 APS 通过抑制

内质网应激和自噬、抑制 B7 同源物 3、改善免疫状态，进而抑制肺癌生长、转移并减轻药物毒性反应^[103-105]； β -榄香烯和姜黄素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路、调节 miR-17-5p/STAT3 轴、内质网应激途径和癌症干细胞相关蛋白分布，增强顺铂的抗癌作用^[106-109]。

黄芪-莪术药对及其活性成分抗肺癌的具体作用机制见图 1。



RAF-原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶；MEK-丝裂原激活蛋白激酶；ERK-细胞外信号调节激酶；MDSCs-髓源性抑制细胞；TLRs-Toll 样受体；IKK complex-IκB 激酶复合体；NQO2-醌氧化还原酶 2。

RAF-proto-oncogene serine/threonine-protein kinase；MEK-mitogen-activated protein kinase；ERK-extracellular signal-regulated kinase；MDSCs-myeloid-derived suppressor cells；TLRs-Toll-like receptors；IKK complex-IκB kinase complex；NQO2-quinone oxidoreductase 2。

图 1 黄芪-莪术药对及其活性成分抗肺癌的主要机制

Fig. 1 Main mechanism of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* herb pair and its active ingredients against lung cancer

3 结语

肺癌是一种恶性肿瘤，发病率较高，严重威胁人类的生存健康，因此，亟需寻求一种新的治疗方法，以改善肿瘤预后情况，提升患者生存满意度，延长患者生存周期。黄芪-莪术作为中医益气活血法常用药对，可发挥中医药多成分、多靶点、多通路抗肺癌的优势，达到协同增效的效果；且有大量研究表明，2 药配伍效果优于单药。本文从黄芪-莪术药对有效成分入手，阐述药对在体内外发挥作用的物质基础；之后从抑制肺癌细胞增殖、诱导肺癌细胞凋亡、抑制肺癌细胞侵袭和迁移、抗肿瘤血管生成、调控 TME、调节机体免疫功能等多角度解释黄芪莪术配伍抗肺癌的具体作用机制。

随着中药现代化研究的不断深入，黄芪-莪术药对中许多成分已被证实可以通过多途径发挥抗肿瘤作用，但仍存在一些不足和亟待解决的问题：

（1）有关黄芪-莪术药对抗肺癌研究多集中在 APS 与姜黄素、黄芪总皂苷与莪术醇联合使用上，其他成分配伍研究较少，限制了对药对整体药效的全面理解；（2）黄芪-莪术药对治疗肺癌的配伍机制研究不够深入，需借助多组学研究技术进一步分析其具体的分子机制和生物学效应，为临床治疗提供理论基础；（3）药对配伍前后活性成分变化、配伍组合与比例仍是研究中药药效物质的难点，今后可借助代谢组学等现代技术分析其活性成分变化、最佳配伍组合及配伍比例，建立标准化的黄芪-莪术剂型

和用药方案; (4) 黄芪-莪术抗肺癌的研究多为动物实验, 缺乏大规模临床研究数据, 仍需更多的临床实验来证明黄芪-莪术的疗效, 为治疗肿瘤提供新方向与新见解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia C F, Dong X S, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 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.
- [3] Travis W D. Lung cancer pathology: Current concepts [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 67-85.
- [4] Yan F, Teng Y, Li X Y, *et al.* Hypoxia promotes non-small cell lung cancer cell stemness, migration, and invasion via promoting glycolysis by lactylation of SOX9 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2304161.
- [5] 薛崇祥, 鲁星好, 陈颖, 等. 肺癌靶向治疗全程中医证候的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(9): 2273-2277.
- [6] 刘道新, 刘江涛, 臧云彩, 等. 基于“扶正祛邪、带瘤生存”理念探析郑玉玲教授治疗肺癌经验撷英 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(1): 19-23.
- [7] 孙颖, 孙彬栩, 贾英杰. 贾英杰教授辨治恶性肿瘤血瘀证经验 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 135-137.
- [8] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [9] Feng Y, Zhu P, Wu D, *et al.* A network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential pharmacological mechanism of *Astragalus membranaceus* for glioma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16306.
- [10] Fang-Gong Y, Hou S, Xu J C, *et al.* Amelioratory effects of astragaloside IV on hepatocarcinogenesis via Nrf2-mediated pSmad3C/3L transformation [J]. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154903.
- [11] 向璐, 张巧艳, 赵琦明, 等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2196-2213.
- [12] Sun Y X, Ma Y H, Sun F Y, *et al.* Astragaloside IV attenuates lipopolysaccharide induced liver injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and NLRP3-mediated inflammation [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e15436.
- [13] Cui L Y, Ma Z N, Wang D F, *et al.* Ultrasound-assisted extraction, optimization, isolation, and antioxidant activity analysis of flavonoids from *Astragalus membranaceus* stems and leaves [J]. *Ultrason Sonochem*, 2022, 90: 106190.
- [14] 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.
- [15] Lin L T, Zhou X M, Gao T H, *et al.* Herb pairs containing *Curcuma Rhizoma* (Ezhu): A review of bio-active constituents, compatibility effects and t-copula function analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117199.
- [16] 李昀泽, 刘子豪, 刘红旭, 等. 张锡纯《医学衷中参西录》治疗血瘀证原创处方用药规律分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(2): 255-260.
- [17] 刘庭玮. 《医学衷中参西录》活血化瘀法研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [18] 朱胜华. 朱良春用药经验集 (修订版) [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 2022: 92-93.
- [19] 李川, 吕文良, 何立丽, 等. 孙桂芝教授治疗肝癌常用中药探析 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(6): 569-572.
- [20] 徐冉. 窦永起教授诊治恶性肿瘤学术经验总结与研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- [21] 王金梅, 李方喜, 何承艳. 益肺消积汤加减联合 NP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌 48 例 [J]. 中医研究, 2023, 36(6): 30-34.
- [22] 卢敏. 化瘤逐瘀散联合化疗治疗中晚期 NSCLC 的理论与应用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [23] 唐德才. 活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 1-4.
- [24] 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.
- [25] 陈淑娜, 冯冰薇, 成秋香, 等. HPLC-UV-CAD 串联指纹图谱应用于黄芪的质量评价 [J]. 中南药学, 2023, 21(1): 105-109.
- [26] 姚静, 杨晓宁, 朱平, 等. HPLC-CAD 指纹图谱结合化学计量学评价不同产地黄芪质量 [J]. 中成药, 2022, 44(10): 3214-3219.
- [27] 李虎峰. 黄芪活性多糖 APS-II 及其 α -1,4 葡聚糖内切酶降解寡糖的结构解析 [D]. 太原: 山西大学, 2023.
- [28] 朱世杰, 陈瑞, 梁建东, 等. 黄芪多糖的实验研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(4): 63-66.
- [29] 蓝振威, 王绿虹, 李琦婷, 等. 基于 GC-MS 与化学计量学的不同种莪术特征性挥发油成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3614-3624.
- [30] 李华露, 贾昌平, 闵春艳, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的不同基原郁金中化学成分分析 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2648-2655.
- [31] 顾丽亚, 胡玮, 陆兔林, 等. 基于多元统计分析的不同

- 产地莪术饮片质量评价 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 590-595.
- [32] 劳秋荣, 袁颢宸, 王花欣, 等. 代谢组学在中药配伍减毒中的应用进展 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 866-870.
- [33] 谭喜莹, 刘顺, 陆媛, 等. 黄芪莪术不同比例配伍后莪术 4 种挥发性成分的含量变化研究 [J]. 药学与临床研究, 2024, 32(1): 36-39.
- [34] Yin G, Cheng X L, Tao W W, *et al.* Comparative analysis of multiple representative components in the herb pair *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* and its single herbs by UPLC-QQQ-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 148: 224-229.
- [35] 吴佳菲, 姚映芷, 尹刚, 等. HPLC 对黄芪和莪术单煎、单煎后合并及共煎的有效成分含量分析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1567-1570.
- [36] 孙若岚. 黄芪-莪术抗结肠癌配伍效应及调控肠道菌群介导的 SDF-1/CXCR4/NF- κ B 通路的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [37] 张雯霞, 冯敏, 苗雨露, 等. 中药血清药物化学的应用现状概述 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1448-1453.
- [38] 刘子菡, 王喻淇, 杨爱琳, 等. 基于网络药理学研究黄芪增强免疫功能的机制 [J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1661-1667.
- [39] 鲁利娜. 基于多成分代谢筛选黄芪质控成分的方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [40] 许京, 叶迎, 王瑞海, 等. 甘肃红芪和黄芪血清移行成分对比研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 228-232.
- [41] 郭明鑫, 马德翊, 李文静, 等. 气质联用法测定莪术油多效应成分及其在大鼠体内的整合药动学研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2752-2757.
- [42] Liu F Y, Liang Y, Sun R L, *et al.* *Astragalus mongholicus* Bunge and *Curcuma aromatica* Salisb. inhibits liver metastasis of colon cancer by regulating EMT via the CXCL8/CXCR2 axis and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 91.
- [43] 王伽伯, 肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5443-5449.
- [44] Sun R L, Gu J F, Chang X W, *et al.* Metabonomics study on orthotopic transplantation mice model of colon cancer treated with *Astragalus membranaceus-Curcuma wenyujin* in different proportions via UPLC-Q-TOF/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 193: 113708.
- [45] Gu J F, Sun R L, Wang Q H, *et al.* Standardized *Astragalus mongholicus* bunge-*Curcuma aromatica* Salisb. extract efficiently suppresses colon cancer progression through gut microbiota modification in CT26-bearing mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 714322.
- [46] Wang Q, Dou Y Q, Zhao S, *et al.* Analysis of chemical consistency and the anti-tumor activity of Huangqi-Ezhu (HQ-EZ) concentrated-granules and decoction [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1648-1659.
- [47] Yuan J M, Dong X D, Yap J, *et al.* The MAPK and AMPK signalings: Interplay and implication in targeted cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 113.
- [48] Xu C Y, Wang Y G, Feng J, *et al.* Extracts from Huangqi (*Radix Astragali Mongolicus*) and Ezhu (*Rhizoma Curcumae Phaeocaulis*) inhibit Lewis lung carcinoma cell growth in a xenograft mouse model by impairing mitogen-activated protein kinase signaling, vascular endothelial growth factor production, and angiogenesis [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2019, 39(4): 559-565.
- [49] Xu C Y, Wang Y G, Feng J, *et al.* Effect of optimal combination of Huangqi (*Radix Astragali Mongolici*) and Ezhu (*Rhizoma Curcumae Phaeocaulis*) on proliferation and apoptosis of A549 lung cancer cells [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2018, 38(3): 351-358.
- [50] Shen M, Wang Y J, Liu Z H, *et al.* Inhibitory effect of *Astragalus* polysaccharide on premetastatic niche of lung cancer through the S1PR1-STAT3 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 4010797.
- [51] Li C C, Lu C Y, Hsu C H, *et al.* Calycosin inhibits gemcitabine-resistant lung cancer cells proliferation through modulation of the LDOC1/GNL3L/NF κ B [J]. *Chin J Physiol*, 2023, 66(4): 189-199.
- [52] 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.
- [53] Feng Y X, Li C C, Liu S W, *et al.* β -Elemene restrains *PTEN* mRNA degradation to restrain the growth of lung cancer cells via METTL3-mediated N⁶ methyladenosine modification [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3472745.
- [54] 吴安妮, 袁力, 邢婧, 等. 黄芪甲苷对非小细胞肺癌细胞 A549、SPC-A1 增殖凋亡的调控作用及其机制 [J]. 山东医药, 2021, 61(3): 18-22.
- [55] Jia L W, Lv D Y, Zhang S, *et al.* Astragaloside IV inhibits the progression of non-small cell lung cancer through the Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 503-508.
- [56] 张志宏, 王春梅, 李贺, 等. 黄芪甲苷通过 JAK/STAT3 信号通路抑制肺癌细胞增殖和迁移的作用机制研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2022, 23(6): 775-779.
- [57] 徐子晨, 范子祥, 王文倩, 等. 人参皂苷抗乳腺癌分子

- 机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6601-6610.
- [58] 周豫昆, 苏海华. 黄芪-莪术协同作用调节 SIRT3/HIF-1 α 通路对人肺腺癌 A549 细胞侵袭迁移的影响 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 566-571.
- [59] 黎金华. 扶正抗癌方组方原理及其对吉非替尼治疗非小细胞肺癌“增效”机制的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [60] 方芳. 基于 FBW7/MCL-1 信号轴探索扶正抗癌方联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的机制及临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [61] Xu F, Cui W Q, Wei Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 207.
- [62] Gong G W, Ganesan K, Xiong Q P, *et al.* Antitumor effects of ononin by modulation of apoptosis in non-small-cell lung cancer through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5122448.
- [63] Song G Q, Wu P, Dong X M, *et al.* Elemene induces cell apoptosis via inhibiting glutathione synthesis in lung adenocarcinoma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116409.
- [64] Mo F, Xiao Y N, Zeng H, *et al.* Curcumin-induced global profiling of transcriptomes in small cell lung cancer cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 588299.
- [65] Wu M F, Huang Y H, Chiu L Y, *et al.* Curcumin induces apoptosis of chemoresistant lung cancer cells via ROS-regulated p38 MAPK phosphorylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8248.
- [66] 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.
- [67] 鲍宁, 陈子超, 刘名玉, 等. 整合生物信息学与实验验证解析黄芪-莪术药对抗肝癌配伍机制 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 114-126.
- [68] 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.
- [69] 许成勇, 徐冉, 王毓国, 等. 不同剂量配比黄芪-莪术抑制 Lewis 肺癌生长转移及其对 TGF- β 1、HIF-1 α 表达的影响 [J]. 北京中医药, 2018, 37(11): 1069-1072.
- [70] 吴幸冬. 黄芪-莪术配伍对肿瘤细胞迁移能力及黏附作用影响探究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [71] Lu J, Kornmann M, Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14815.
- [72] 许成勇, 徐冉, 王毓国, 等. 黄芪-莪术单药及配伍通过影响上皮间质转化抑制 Lewis 荷瘤小鼠肺转移的研究 [J]. 北京中医药, 2019, 38(04): 336-339+40.
- [73] 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.
- [74] Pan Y C, Sun Y, Liu Z Q, *et al.* MiR-192-5p upregulation mediates the suppression of curcumin in human NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting c-Myc and inactivating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1594-1604.
- [75] 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.
- [76] Qi S Y, Deng S L, Lian Z X, *et al.* Novel drugs with high efficacy against tumor angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6934.
- [77] 杨倩宇, 王茜, 赵森, 等. 黄芪-莪术影响 HIF-1 α /VEGF 抑制肺癌血管生成相关信号通路的网络药理学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 425-430.
- [78] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪总皂苷与莪术醇抑制肿瘤血管生成及其对 EGFR/PI3K/Akt 和 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(6): 1115-1120.
- [79] 许成勇. 窦永起教授治疗肿瘤学术思想总结及黄芪-莪术配伍抗肿瘤血管生成机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [80] 李潇, 于泓洋, 田培裕, 等. 黄芪-莪术对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤血管及肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(5): 929-938.
- [81] 许成勇, 徐冉, 王毓国, 等. 黄芪-莪术配伍对 Lewis 肺癌生长转移及血管生成的抑制作用及机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5): 596-598.
- [82] Xiao Y, Yu D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [83] 于泓洋, 李潇, 田培裕, 等. 黄芪-莪术对 Lewis 肺癌小鼠 NF- κ B 通路及肿瘤自噬的干预作用研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 90-96.
- [84] 田培裕, 于泓洋, 李潇, 等. 黄芪-莪术对 C5a 介导 JAK2/STAT3 通路调控 Lewis 肺癌小鼠 Th17/Treg 细胞平衡影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(3): 425-432.
- [85] 尹刚, 唐德才, 赵凡, 等. 补气活血药重塑肿瘤缺氧微环境的研究思路 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 650-654.
- [86] Wang T T, Wang J, Jiang H, *et al.* Targeted regulation of

- tumor microenvironment through the inhibition of MDSCs by curcumin loaded self-assembled nano-filaments [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100304.
- [87] 钱芳芳, 罗斌, 阙祖俊, 等. 中医药调控免疫功能防治肺癌的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1098-1102.
- [88] 贾方, 王秋月, 崔文静, 等. 中医药调节非小细胞肺癌免疫逃逸机制的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5312-5315.
- [89] Liang Z Q, Bian Y, Gu J F, *et al.* Exploring the anti-metastatic effects of *Astragalus mongholicus* Bunge-*Curcuma aromatica* Salisb. on colorectal cancer: A network-based metabolomics and pharmacology approach [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154772.
- [90] Pan Y Y, Yu Y D, Wang X J, *et al.* Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [91] Gunassekaran G R, Poongkavithai Vadevoo S M, Baek M C, *et al.* M₁ macrophage exosomes engineered to foster M₁ polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M₁-like macrophages [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137.
- [92] Gu J F, Sun R L, Tang D C, *et al.* *Astragalus mongholicus* Bunge-*Curcuma aromatica* Salisb. suppresses growth and metastasis of colorectal cancer cells by inhibiting M₂ macrophage polarization via a Spl/ZFAS1/miR-153-3p/CCR5 regulatory axis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(4): 679-697.
- [93] 林琳, 沈洪, 王立新. 黄芪甲苷、 β -榄香烯增强小鼠巨噬细胞免疫功能的体外实验研究 [J]. 临床检验杂志, 2011, 29(2): 129-131.
- [94] 林琳, 沈洪, 王立新, 等. 黄芪甲苷、 β -榄香烯对小鼠树突状细胞免疫功能的影响 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2011, 30(2): 294-297.
- [95] 王茜. 黄芪-莪术抑制肺癌生长和转移的网络药理学与转录组学机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2021.
- [96] 和殿峰, 蒋立峰. 益肺消积方对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及生活质量的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1583-1585.
- [97] 方浩正. 解毒清热方治疗早中期肺癌癌性发热 (热毒蕴结证) 的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [98] 马锦坤. 基于 S100A9 与 CyPA 探讨扶正增效方对在肺癌放射增敏作用的调控机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [99] 王栋, 李军, 于志鹏, 等. 益气固本消癌方联合化疗治疗老年非小细胞肺癌 (气虚血瘀) 随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(1): 53-56.
- [100] 刘寰宇. 芪甲扶正方防治肺癌癌因性疲乏的有效性及作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [101] Medina C, Harmon S, Inkielewicz I, *et al.* Differential inhibition of tumour cell-induced platelet aggregation by the nicotinate aspirin prodrug (ST0702) and aspirin [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(3): 938-949.
- [102] 徐冉, 王毓国, 窦永起. 基于抑制 TCIPA 研究黄芪莪术配伍抗肿瘤转移机制 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 352-355.
- [103] Lai S T, Wang Y, Peng F. Astragaloside IV sensitizes non-small cell lung cancer cells to cisplatin by suppressing endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(7): 3715-3724.
- [104] He C S, Liu Y C, Xu Z P, *et al.* Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in non-small cell lung cancer cells through inhibition of B7-H3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 1221-1229.
- [105] 王素芬, 葛甜甜, 张冬梅, 等. 注射用黄芪多糖联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2562-2567.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] Wang L L, Hu R C, Dai A G. Curcumin increased the sensitivity of non-small-cell lung cancer to cisplatin through the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6886366.
- [109] Abdul Satar N, Ismail M N, Yahaya B H. Synergistic roles of curcumin in sensitising the cisplatin effect on a cancer stem cell-like population derived from non-small cell lung cancer cell lines [J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 1056.

[责任编辑 赵慧亮]