

中医药调控细胞凋亡治疗非小细胞肺癌的研究现状

Research status on traditional Chinese medicine regulating cell apoptosis for the treatment of non-small cell lung cancer

孔思琪^{1a}, 传娟^{1a}, 李金田^{1a,1b},
梁建庆^{1a}, 张毅^{1a}

(1. 甘肃中医药大学, a. 中医临床学院; b. 敦煌
医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州
730000)

KONG Si - qi^{1a}, CHUAN Juan^{1a},
LI Jin - tian^{1a,1b}, LIANG Jian - qing^{1a},
ZHANG Yi^{1a}

(1. a. The Clinical College of
Traditional Chinese Medicine; b. The Key
Laboratory of The Ministry of Education
of Dunhuang Medicine and
Transformation, Gansu University of
Chinese Medicine, Lanzhou 730000,
Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82160872); 甘肃省教育厅“双一
流”科研重点基金资助项目(GS-
SYLXM-05); 甘肃省中医药研究
中心开放课题基金资助项目(zyzx -
2020 - zx17); 中医学一级学科“岐
黄英才”导师专项基金博导基金资助
项目(ZYXKBD - 202202)

作者简介: 孔思琪(1997 -), 女, 硕士研究生, 主
要从事经方防治肺系疾病的研究

通信作者: 李金田, 教授, 博士生导师

MP: 13609385352

E - mail: 1754648867@qq.com

摘要: 非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌总体构成中的最大部分,其发病率和死亡率居高不下。细胞凋亡是当前临床上治疗NSCLC的热点聚焦,其主要作用途径包括外源性死亡受体途径、内源性线粒体凋亡途径和内质网应激途径,共同调控机体的细胞凋亡过程。中医药在NSCLC治疗和预后方面具有疗效显著、扶助正气和药物不良反应少等优势。研究表明,多种中药单体和中药复方均可通过细胞凋亡途径治疗NSCLC,减轻放化疗后的药物不良反应。基于此,本文汇总近年来国内外文献,以细胞凋亡为切入点,总结中医药通过调控细胞凋亡治疗NSCLC的研究进展,以期NSCLC临床治疗提供参考。

关键词: 中医药; 非小细胞肺癌; 细胞凋亡; 死亡受体途径; 线粒体凋亡途径; 内质网应激途径

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.021

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0100-05

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes the largest portion of lung cancer overall, with high incidence and mortality rates. Apoptosis, is a hot focus in the clinical treatment of NSCLC, its main pathways include the extrinsic death receptor pathway, intrinsic mitochondrial apoptosis pathway and endoplasmic reticulum stress pathway, collectively regulating the cellular apoptosis process. Traditional Chinese medicine (TCM) has significant efficacy in the treatment and prognosis of NSCLC, with advantages such as boosting the body's resistance and less adverse drug reactions. Studies have shown that various individual Chinese herbal medicines and compound formulas can treat NSCLC through the apoptosis pathway, alleviating the adverse drug reaction of radiotherapy and chemotherapy. Based on this, this article summarizes recent domestic and international literature, focusing on apoptosis, to summarize the research progress of TCM in treating NSCLC by regulating apoptosis, aiming to provide reference for clinical treatment for NSCLC.

Key words: traditional Chinese medicine; non-small cell lung cancer; apoptosis; death receptor pathway; mitochondrial apoptosis pathway; endoplasmic reticulum stress pathway

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要组成部分,占比80%~85%^[1-2]。目前,临床上多用手术切除和放化疗的手段治疗NSCLC,但其药物不良反应颇多,患者生存率较

低,严重影响社会健康水平。中医药在治疗 NSCLC 方面具有独特优势,中医药疗法大多用于中晚期肺癌,主要具有提高机体免疫力、改善临床症状、减少化疗药物不良反应、抑制或延缓肿瘤细胞转移等作用^[3]。多项研究证明,细胞凋亡在恶性肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和耐药性中起着重要作用,因此,调控细胞凋亡信号通路是改善癌症治疗的关键方法之一^[4]。本文将近年来部分中药单体和中药复方调控 NSCLC 细胞凋亡的研究整合如下,以期为临床治疗带来有效参考。

1 细胞凋亡与 NSCLC

细胞凋亡作为程序性细胞死亡的主要形式,诱导癌细胞凋亡可以阻止肿瘤的生长和扩散,是目前临床有效的治疗策略^[5]。细胞凋亡主要由外源性途径和内源性途径所启动,通过激活内、外源性通路均可诱导 NSCLC 细胞发生凋亡。外源性途径由死亡受体和配体结合后激活,内源性途径通常由 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白家族介导。上述途径最终都能引发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 级联反应,导致细胞凋亡^[6]。

1.1 死亡受体途径

死亡受体途径由细胞表面受体所介导,这些受体与相应配体结合后触发细胞凋亡,属于外源性细胞凋亡途径。在癌细胞中,死亡受体的激活通常诱导细胞凋亡^[7]。在肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 途径中, TNF 配体与膜上的 TNF 受体结合,衔接蛋白被募集到细胞质侧的 TNF 受体中,其中接头蛋白上的死亡结构域与受体上的对应物产生相互作用, Fas 相关死亡结构域通过死亡效应域的相互作用招募其下游的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 前体 (Pro-form of cysteinyl aspartate specific proteinase, Pro caspase-8), Pro caspase-8 经历自动切割以产生活性 Caspase-8,从而启动细胞死亡的执行阶段^[8]。在 Fas 途径中,配体与 Fas 的结合导致死亡诱导信号复合物的形成,进而激活 Caspase-8 产生细胞凋亡^[9]。在 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 途径中, TRAIL 配体与死亡受体 (death receptor, DR) 4 和 DR5 相结合,触发类似 Fas 途径的信号级联反应,诱导细胞凋亡。

1.2 线粒体凋亡途径

线粒体凋亡通路是一条经典的内源性细胞凋亡通路,由线粒体损伤触发,故可通过促进线粒体损伤,参与线粒体凋亡通路来诱导 NSCLC 细胞凋亡。线粒

体是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成的主要来源,可通过高水平 ROS 损伤线粒体结构,进而诱导细胞凋亡^[10]。线粒体凋亡途径由 Bcl-2 家族蛋白 [Bcl-2 拮抗剂 1 (Bcl-2 antagonist 1, Bak) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)] 的寡聚化激活, Bak/Bax 低聚物在线粒体外膜形成孔,产生线粒体外膜通透性复合物,导致细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-c) 释放到细胞质中, Cyt-c 与凋亡蛋白酶活化因子 1 结合,后者招募 Pro caspase-9,形成细胞凋亡体^[5]。激活的 Caspase-9 进一步切割并激活 Caspase-3/7,通过切割不同的细胞内源性底物导致细胞死亡^[11]。

1.3 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 途径

内质网参与细胞凋亡。ERS 传感器及其下游信号通路的异常激活已成为肿瘤生长和转移的关键调节因子^[12]。内质网内蛋白质的冗余积累和钙稳态的紊乱会引发 ERS,从而引发细胞凋亡^[8]。ERS 的发生可进一步引发未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。UPR 可通过内质网膜上的跨膜蛋白形成 3 条互联信号转导途径,以恢复内质网的稳定状态^[13]。在 PKR 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 途径中,一般是通过 PERK/ATF4/CHOP 信号通路,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 并激活促凋亡蛋白 Bim,导致线粒体凋亡^[14];在肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 alpha, IRE1 α) 通路中, IRE1 α 过度激活会上调硫氧还蛋白互作蛋白,激活依赖于 Caspase-1 的细胞凋亡途径^[15];在激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 途径中,葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 与 ATF6 α 分离后暴露其高尔基体定位信号,导致 ATF6 α 易位到高尔基体,释放出细胞质 ATF6 α (p50) 片段^[16]。

2 中医药对 NSCLC 细胞凋亡的干预

肺癌在中医中并无具体的名称,其病名与“肺积”和“息贲”较为相近,病理机制总属正虚邪实,其发病过程为机体素虚,正气不足,肺气郁结,故使邪毒来犯,痰、瘀、毒三者互结,发为结块,即为癌肿。NSCLC 的病理机制可划分为以下 3 个阶段:在 NSCLC 早期,毒邪尚浅,攻伐人体较轻;NSCLC 中期,邪气渐盛,正气偏虚,总体以邪实为主,患者多有气滞血瘀和痰浊阻肺之表现;NSCLC 晚期,人体气血津液耗损严重,其病机变化也逐渐向正虚方向发展,多表现为气阴两虚证型。其治法强调抗癌祛毒为治疗核心,理气解郁、

化痰软坚、消痰散结为治疗关键,益气养阴为治疗根本^[17]。

2.1 中药单体化合物调控细胞凋亡促进肺癌细胞凋亡

2.1.1 黄酮类化合物

黄芩苷是黄芩的主要有效成分之一,具有抗菌、抗氧化等作用。周航等^[18]发现,黄芩苷联合 TRAIL 可显著提升死亡受体 DR5 的表达,抑制下游凋亡抑制蛋白 Survivin 和 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)表达,表明其可通过死亡受体途径,发挥促进细胞凋亡的作用。芍药苷是赤芍中的主要活性成分之一,具有解热镇痛、抗炎、抗溃疡、抑癌等作用。李燕等^[19]用 A549 细胞作为 NSCLC 模型,与空白组的 Bcl-2/Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达水平(1.00 ± 0.00 和 1.02 ± 0.06)相比,芍药苷组($5, 10, 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 Bcl-2/Bax 比值($0.81 \pm 0.06, 0.64 \pm 0.21, 0.49 \pm 0.17$)均显著下调(均 $P < 0.01$), cleaved Caspase-3 表达($2.14 \pm 0.13, 4.32 \pm 0.08, 5.16 \pm 0.43$)均显著升高(均 $P < 0.01$),表明芍药苷可诱导 A549 细胞凋亡。橙皮素来源于柑橘类水果果皮,具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤作用。汪超等^[20]用 PC9 细胞作为肺腺癌模型,实验研究证实,橙皮素浓度为 $0, 100, 200, 400 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,活化 Caspase-3 蛋白相对表达水平分别为 $0.31 \pm 0.05, 0.57 \pm 0.05, 0.75 \pm 0.08$ 和 0.87 ± 0.07 ,活化 Caspase-9 蛋白相对表达水平分别为 $0.74 \pm 0.07, 0.76 \pm 0.07, 0.92 \pm 0.09$ 和 1.01 ± 0.09 ,细胞色素 C 蛋白相对表达水平分别为 $0.26 \pm 0.04, 0.31 \pm 0.04, 0.32 \pm 0.05$ 和 0.57 ± 0.08 ,凋亡蛋白酶活化因子 1(apoptotic protease activating factor 1, APAF-1)蛋白相对表达水平分别为 $1.31 \pm 0.06, 1.43 \pm 0.11, 1.51 \pm 0.19$ 和 1.75 ± 0.11 , Bcl-2 蛋白相对表达水平分别为 $2.43 \pm 0.11, 1.36 \pm 0.13, 0.91 \pm 0.08$ 和 0.61 ± 0.10 , Caspase-4 蛋白相对表达水平分别为 $0.16 \pm 0.02, 0.28 \pm 0.02, 0.43 \pm 0.05$ 和 0.58 ± 0.07 ,说明橙皮素可以使得 PC9 细胞中 Caspase-3、Caspase-9、Apaf-1、细胞色素 C、Caspase-4 的表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$),伴随 Bcl-2 的表达下调(均 $P < 0.05$),提示橙皮素诱导 PC9 发生了内质网和线粒体联合应激,并最终导致细胞凋亡发生。

2.1.2 生物碱类化合物

东莨菪酮从青蒿中提取而来,具有抗肿瘤活性。研究发现,东莨菪酮治疗可激活 Bax 蛋白,表明东莨

菪酮可触发线粒体通路,诱导 NSCLC 细胞凋亡^[21]。对叶百部总生物碱从中药对叶百部中提取而来,具有止咳、杀虫、抗炎等作用。林思等^[22]以非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞作为研究对象,其研究结果表明,与空白组的 Caspase-3、Bax、Bcl-2、EGFR 蛋白表达水平($1.00 \pm 0.02, 1.00 \pm 0.02, 1.00 \pm 0.04, 1.00 \pm 0.05$)相比,对叶百部总生物碱组($100, 150, 200, 250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的 Caspase-3 ($2.63 \pm 0.01, 4.47 \pm 0.14, 7.58 \pm 0.05, 13.77 \pm 0.28$)蛋白表达均显著上调(均 $P < 0.01$), Bax ($1.23 \pm 0.02, 1.50 \pm 0.06, 1.55 \pm 0.04, 2.66 \pm 0.04$)蛋白表达均显著上调(均 $P < 0.05$), Bcl-2 ($0.34 \pm 0.02, 0.36 \pm 0.03, 0.17 \pm 0.01, 0.16 \pm 0.02$)蛋白表达均显著下调(均 $P < 0.01$), EGFR ($0.87 \pm 0.01, 0.66 \pm 0.06, 0.54 \pm 0.09, 0.52 \pm 0.07$)蛋白表达均显著下调(均 $P < 0.05$),提示对叶百部总生物碱能够通过促进 Caspase-3、Bax 和抑制 Bcl-2、EGFR 的表达诱导 NCI-H460 细胞发生凋亡。

2.1.3 三萜类化合物

茯苓酸是一种来自茯苓的三萜类化合物,具有止吐、抗炎和抗癌特性。研究发现,茯苓酸可通过增加活性氧、激活 c-Jun N 末端激酶和刺激 ERS 来诱导 H2 和 H23 NSCLC 细胞的 G460/M 细胞周期阻滞,进而诱导肺癌细胞凋亡^[23]。人参皂苷 Rg3 是从人参中提取出来的重要有效成分之一,具有抗肿瘤作用。安辉^[24]等培养 H358 细胞作为肺癌模型,发现人参皂苷 Rg3 可以通过协同增强 DR5、Caspase-8 的表达来提高肺癌 H358 细胞对 TRAIL 的敏感性,进而促进肺癌 H358 细胞的凋亡。用流式细胞术检测细胞凋亡率发现,对照组细胞凋亡率为 (3.75 ± 0.87)%, $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3 + $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ TRAIL 组细胞凋亡率为 (28.84 ± 3.52)%,凋亡率显著提升($P < 0.05$),提示人参皂苷 Rg3 联合 TRAIL 能够明显抑制肺癌 H358 细胞的增殖。重楼皂苷 II 是从重楼中提取的天然三萜类活性成分,多种三萜类化合物可促进癌细胞凋亡。游丽娇等^[25]用 A549 细胞作为 NSCLC 模型,发现与对照组的 Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3 蛋白表达($1.39 \pm 0.15, 0.69 \pm 0.11, 0.80 \pm 0.05$)相比,重楼皂苷 II 低、中、高剂量组的 Bax 和 cleaved Caspase-3 (分别为 $0.70 \pm 0.04, 0.73 \pm 0.01, 0.75 \pm 0.09$ 和 $0.97 \pm 0.08, 0.98 \pm 0.14, 0.96 \pm 0.07$)表达均显著升高(均 $P < 0.05$), Bcl-2 (分别为 $1.11 \pm 0.03, 0.89 \pm 0.07, 0.69 \pm 0.09$)表达均显著降低(均 $P < 0.05$),提示重楼皂苷 II 可通过调

节 Bax、Bcl-2、cleaved Caspase-3 蛋白表达,使线粒体发生氧化应激反应,进而诱导细胞凋亡。

2.1.4 其他类化合物

斑蝥酸钠属于腺苷酸类化合物,为斑蝥素的衍生物,具有抗肿瘤活性。王玲等^[26]以 H1975 细胞作为研究对象,研究发现,与空白对照组 H1975 细胞的 Bcl-2/Bax 值和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达(1.25 ± 0.11 、 0.21 ± 0.03)相比,斑蝥酸钠各浓度组(4 、 8 、 $16 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 斑蝥酸钠)H1975 细胞 Bcl-2/Bax 值(0.64 ± 0.07 、 0.55 ± 0.06 、 0.42 ± 0.04)均明显降低(均 $P < 0.05$),cleaved-Caspase-3 蛋白表达(0.51 ± 0.06 、 0.71 ± 0.12 、 0.96 ± 0.09)均显著上调(均 $P < 0.05$),表明斑蝥酸钠可能通过调控 Bcl-2/Bax 的平衡,促进 H1975 细胞发生凋亡。五味子素 A 属于苯丙烷类化合物,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用,研究发现经五味子素 A 处理后,A549 和 H1975 细胞中促凋亡线粒体蛋白 Bax 的表达水平显著升高,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平降低,Caspase-9 的表达水平显著升高^[27],表明五味子素 A 可通过激活线粒体通路诱导细胞凋亡。

2.2 中药复方调控细胞凋亡促进肺癌细胞凋亡

中药复方具备中医辨证论治的诊疗特点,处方用药灵活高效,祛邪兼顾扶助正气。中药方剂抗癌机制的研究主要表现在肿瘤发生过程中对肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,中药方剂中含有多种有效成分,每种成分在体内都具有多个靶点,许多中药方剂已被证实在临床上具有良好的抗癌疗效^[28]。

扶正祛积汤由南北沙参、太子参、麦冬、天冬、鲜石斛、制半夏、浙贝、米仁、莱菔子、莪术、猫爪草、黄芩、鱼腥草、野荞麦根等中药组成,具有益气养阴、化痰祛瘀的功效。赵同伟等^[29]以 A549 细胞皮下注射裸鼠腋下形成移植瘤,构建小鼠肺癌移植瘤模型,与模型组的 cleaved Caspase-3 蛋白表达水平(0.39 ± 0.19)相比,扶正祛积汤联合埃克替尼组 Cleaved caspase-3 蛋白表达水平(0.64 ± 0.24)上升($P < 0.05$),TUNEL 荧光染色检测细胞凋亡发现,与模型组的凋亡率[(11.43 ± 3.42)%]相比,扶正祛积汤联合埃克替尼组凋亡率[(46.03 ± 9.26)%]显著提升($P < 0.01$),提示扶正祛积汤可以提高埃克替尼对肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤的抑瘤作用,两者协同抑瘤机制可能与提高外源性死亡受体途径和内源性线粒体途径,共同激活 Caspase-3 导致细胞凋亡增加有关。

化痰解毒方由全蝎、天龙、三七粉、半枝莲和广木

香等中药组成,具有破瘀血、消积块的功效。魏征等^[30]以人肺癌 A549 细胞作为研究对象,实验结果表明,与对照组的 Bad mRNA 相对表达水平(1.00 ± 0.10)相比,化痰解毒方含药血清低、中、高剂量组肺癌细胞中 Bad mRNA 表达(2.48 ± 0.37 、 3.21 ± 0.47 、 3.39 ± 0.36)均明显增高(均 $P < 0.05$);与对照组的 Bcl-2 蛋白相对表达水平(1.00 ± 0.01)相比,化痰解毒方含药血清低、中、高剂量组肺癌细胞中 Bcl-2 蛋白表达水平(0.69 ± 0.02 、 0.39 ± 0.04 、 0.22 ± 0.04)均明显降低(均 $P < 0.05$),表明其可能是通过提高 Bad mRNA 相对表达水平,抑制 Bcl-2 蛋白的表达来实现肺癌细胞的凋亡,进而激活线粒体介导的凋亡途径促进了 Caspase-3 的激活,促使肺癌 A549 细胞的凋亡。

养阴扶正方由黄芪、党参、沙参、天冬、麦冬、生白术、山药、白花蛇舌草、拳参、绞股蓝、茯苓、莪术组成,具有益气养阴、化痰通络、散瘀解毒的功效。孙玺媛等^[31]建立胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)⁺ Lewis 肺癌、Lewis 肺癌 C57BL/6 鼠移植瘤模型,结果发现,在 PD-L1⁺ Lewis 肺癌中,与对照 1 组的 Bcl-2、Bax 蛋白相对表达水平(0.93 ± 0.04 、 0.85 ± 0.07)相比,养阴扶正方组 Bcl-2 蛋白相对表达水平(0.57 ± 0.11)减少($P < 0.05$),Bax 蛋白相对表达水平(0.61 ± 0.03)增多($P < 0.05$);在 Lewis 肺癌中,与对照 2 组的 Bcl-2、Bax 蛋白相对表达水平(0.24 ± 0.06 、 0.20 ± 0.06)比较,养阴扶正方组 Bcl-2 蛋白相对表达水平(0.6 ± 0.11)减少($P < 0.05$),Bax 蛋白相对表达水平(0.99 ± 0.12)增多($P < 0.05$)。这提示养阴扶正方可通过调节 Bax、Bcl-2 蛋白表达,促进 PD-L1⁺ Lewis 肺癌细胞、Lewis 肺癌细胞凋亡。

3 讨论

细胞凋亡在 NSCLC 的治疗中发挥着重要作用。近年来,中医药在辅助现代放化疗手段治疗 NSCLC 的领域内有了较为显著的发展,其“协同起效,增效减毒”作用在国际社会得到较为广泛的认可。本文梳理总结出近年来中医药调控细胞凋亡治疗 NSCLC 概况,发现其作用机制多集中在线粒体凋亡、内质网应激、死亡受体途径等相关方向,且与 Caspase 蛋白家族、Bcl-2 蛋白家族密切相关,表明中医药对于 NSCLC 细胞凋亡具备显著的调控作用,部分中药单体化合物或复方可通过细胞凋亡途径促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖。本文归纳后发现,从中药单体化合物角度来看,所用中药多为清热活血、益气养

阴、润肺化痰之属,从中药复方角度来看,所用方剂配伍多偏重于益气养阴、化痰祛瘀、清热解毒之效。该视角可为临床遣方用药提供一定参考,发挥中医药诱导肿瘤细胞凋亡的优势,进而有效治疗 NSCLC。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209—249.
- [2] CHEN P, LIU Y, WEN Y, ZHOU C. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10):937—970.
- [3] 何伟,佟雅婧,胡勇. 从“伏毒入络”论中晚期肺癌因病机[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11):5—8.
- [4] PENG F, LIAO M, QIN R, *et al.* Regulated cell death (RCD) in cancer: Key pathways and targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):286.
- [5] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106—1121.
- [6] 刘金华. TEAD1 通过调节线粒体基因表达抑制心肌细胞坏死在小鼠心脏稳态的作用及机制研究[D]. 江西 南昌:南昌大学, 2019.
- [7] ROBERTS J Z, CRAWFORD N, LONGLEY D B. The role of ubiquitination in apoptosis and necroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(2):272—284.
- [8] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):BSR20180992.
- [9] SAULER M, BAZAN I S, LEE P J. Cell death in the lung: The apoptosis-necroptosis axis [J/OL]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:375—402. 2018-11-08 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485762/>.
- [10] 王蕴婷,郑晓雅,陈月,等. 生长激素受体敲低状态下棕榈酸通过线粒体途径加重肝细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(21):2366—2374.
- [11] JIANG M, QI L, LI L, *et al.* The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer [J/OL]. *Cell Death Discov*, 2020, 6:112. 2020-10-28 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133646/>.
- [12] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2):71—88.
- [13] 毛曦轲,喻辰晞,黄滔,等. 内质网应激及其在肺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(10):1160—1170.
- [14] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10:173—194. 2014-10-27 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387057/>.
- [15] WADGAONKAR P, CHEN F. Connections between endoplasmic reticulum stress-associated unfolded protein response, mitochondria, and autophagy in arsenic-induced carcinogenesis [J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76:258—266. 2021-04-06 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836253/>.
- [16] YU Y, YANG A, YU G, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in chronic obstructive pulmonary disease: Mechanisms and future perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1637.
- [17] 陶李蕙苹,赖岳阳,李柳,等. 基于癌毒病机理论辨治肺癌探讨[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1):214—217.
- [18] 周航,李同林,宫帅. 黄芩苷联合 TRAIL 对人肺癌细胞株 A549 增殖、凋亡的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(7):61—65.
- [19] 李燕,彭亮,蒋立峰,等. 芍药苷干预 Hippo 信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12):39—44.
- [20] 汪超,彭万仁,童斯浩,等. 橙皮素通过内质网应激通路诱导人肺癌细胞 PC9 发生凋亡[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(1):11—16.
- [21] SHEN H, WEI Y, YANG Q, *et al.* Scoparone induces both apoptosis and ferroptosis via multiple mechanisms in non-small-cell lung cancer cells [J/OL]. *Toxicol In Vitro*, 2023, 91:105627. 2023-06-12 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315743/>.
- [22] 林思,秦慧真,许立拔,等. 对叶百部总生物碱抑制非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22):71—78.
- [23] MA J, LIU J, LU C, *et al.* Pachymic acid induces apoptosis via activating ROS-dependent JNK and ER stress pathways in lung cancer cells [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15:78. 2015-08-05 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244039/>.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 王玲,樊红莲,王西勇. 斑蝥酸钠诱导非小细胞肺癌 H1975 细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1):47—51.
- [27] ZHU L, WANG Y, LV W, *et al.* Schizandrin A can inhibit non-small cell lung cancer cell proliferation by inducing cell cycle arrest, apoptosis and autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 48(6):214.
- [28] WANG K, CHEN Q, SHAO Y, *et al.* Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111044. 2021-01-30 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378952/>.
- [29] 赵同伟,袁见,袁国荣,等. 中药“扶正祛积汤”联合埃克替尼对肺癌移植瘤凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12):3057—3060, 3115—3117.
- [30] 魏征,张俊萍. 化痰解毒方含药血清对人肺癌 A549 细胞凋亡的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1):163—166.
- [31] 孙玺媛,陈宏,姜梅,等. 养阴扶正方对 PD-L1⁺ Lewis 肺癌细胞凋亡影响及作用机制[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(4):34—40.

(收稿日期 2024-05-29; 本文编辑 吴焕贤)