DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.016

中药槐耳治疗肺癌的机制研究进展

乔廷廷[1],王禹[1],苟红艳[2],颜娟[1],赵虹琇[1]
(1.河北北方学院附属第一医院药物器械临床试验机构办公室,河北 张家口 075000;
2.香港中文大学深圳研究院消化道肿瘤生物学及治疗学实验室,广东 深圳 518057)

摘要:肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均居于前列,严重威胁人类生命健康。中医药在抗癌包括抗肺癌治疗中应用广泛,且临床疗效确切。槐耳用药历史悠久,在癌症领域中广泛应用。药理研究表明槐耳治疗肺癌的机制包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和焦亡、抑制肺癌细胞侵袭和迁移、抗肿瘤血管生成、逆转耐药、提高免疫功能等。通过检索国内外数据库相关文献,对槐耳治疗肺癌的作用机制进行综述,以期为其临床应用提供更多理论依据。

关键词:槐耳;肺癌;机制研究;综述
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0085-04

Research Progress on Mechanism of Huaier(*Vanderbylia Robiniophila*) in Treatment of Lung Cancer

QIAO Tingting[1], WANG Yu[1], GOU Hongyan[2], YAN Juan[1], ZHAO Hongxiu[1]
(1. Good Clinical Practice Office, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China;
2. Gastrointestinal Cancer Biology&Therapeutics Laboratory, Shenzhen Research Institute,
The Chinese University of Hong Kong, Shenzhen 518057, Guangdong, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Its morbidity and mortality ranks are on the top in all cancers. It has greatly threatened human's life and health. Traditional Chinese medicines are widely used in the treatment of cancers including lung cancer, because of their confirmed curative effects. Huaier(*Vanderbylia robiniophila*) has a long history of medication and is widely used in the field of cancer. Pharmacological studies have shown that in the treatment of lung cancer, the mechanisms of Huaier(*Vanderbylia robiniophila*) including inhibiting cell proliferation, promoting cell apoptosis and pyroptosis, inhibiting lung cancer cell invasion and migration, anti-tumor angiogenesis, reversing drug resistance and enhancing immune function. This article reviewed the mechanism of action of Huaier(*Vanderbylia robiniophila*) in treating lung cancer by searching the relevant literature from domestic and foreign databases, in order to provide more theoretical basis for its clinical application.

Keywords: Huaier(*Vanderbylia robiniophila*); lung cancer; mechanisms study; review

肺癌是我国恶性肿瘤发病率和病死率均居首位的疾病,诊断多为晚期,常见的治疗措施有手术切除、靶向治疗、化疗、放疗、免疫治疗等[1],对患者机体损伤较大且预后较差。多项研究表明,中药具有靶点多、毒性低、不良反应小、成本低等特点,常规治疗和辅助治疗相结合可以缓解治疗相关的不良反应,提高生活质量,从中药中寻找治疗肺癌药物具有非常广阔的前景[2-4]。

槐耳是一类来自槐、洋槐和青檀树干上的药用真菌,学名 *Trametes robiniophila* Murr. 用药历史可以追溯到1600年前。槐耳化学成分包括多糖、甾体和生物碱等,能够诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫细胞功能、抑制肿瘤细胞迁移、提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性等功能,对肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌等均具有良好的治疗作用[5-9]。槐耳中药制剂主要有槐耳清膏、槐耳颗粒、槐杞黄颗粒等,本文主要阐述中药槐耳在肺癌治疗中的机制研究进展及前景。

1 抑制肺癌细胞增殖,诱导细胞凋亡、焦亡

1.1 影响细胞周期,抑制增殖 非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的常见分型,约占肺癌患者的85%,腺癌和鳞癌是NSCLC的两种亚型[10-11]。细胞周期包括G1、S、G2和M期,田颖颖等研究结果显示槐耳清膏能够明显抑制人非小细胞肺癌NCI-H1299细胞的增殖能力,而且诱导细胞周期阻滞在S期,并通过下调凋亡蛋白Bcl-2的表达促进肿瘤细胞凋亡的发生[12]。LV F等通过生物信息学预测、激酶活性测定、体内外实验、细胞热位移试验等,较全面地探讨了槐耳的抗肺癌机制,同样发现槐耳可以将肺癌细胞阻滞在S期,促进肺癌细胞凋亡,此过程是通过直接与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合杀死肺癌细胞,EGFR可能是槐耳用治肺癌的靶点[13]。EGFR和血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEG-

基金项目:国家自然科学基金项目(82103506);河北省自然科学基金项目(H2021405002);河北省医学科学研究计划项目(20231450);张家口市重点研发计划项目(2221108D)
作者简介:乔廷廷(1991-),女,河北张家口人,主管药师,硕士,研究方向:药学。
通讯作者:颜娟(1984-),女,山东泰安人,副主任药师,硕士研究生导师,博士,研究方向:肿瘤临床药学。

FR2)的异常激活会刺激磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)和丝裂原活,化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)等信号通路,影响细胞增殖、凋亡和血管生成[14-15],调控EGFR/VEGFR2信号传导通路在肿瘤的疾病进展中起着重要作用,槐耳清膏能够显著降低NSCLC细胞中磷酸化表皮生长因子受体(phosphorylated epidermal growth factor receptor,pEGFR)、磷酸化血管内皮生长因子受体2(phosphorylated vascular endothelial growth factor receptor 2,pVEGFR2)蛋白的表达[16],对裸鼠异种肺癌移植瘤模型也有明显抑瘤作用[17]。槐耳颗粒提取物通过下调异黏蛋白(metadherin,MTDH)、Janus激酶2(Janus kinase2,JAK2)/信号转导因子和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)和MAPK信号通路,抑制了肺癌细胞的增殖[18]。

1.2 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是一种机体主动死亡的过程,槐耳清膏能够促进肺腺癌细胞凋亡,具有浓度和时间依赖性[19];联合顺铂能够显著抑制人肺癌细胞A549增殖,升高Bcl-2关联X蛋白(BCL2-associated X protein,Bax)mRNA表达,降低B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)及凋亡抑制基因(Survivin)mRNA表达,诱导A549细胞凋亡[20]。槐耳清膏自身可以明显减慢人肺腺癌细胞H1299体外生长速度,联合化疗药物阿霉素、顺铂,也能明显抑制H1299细胞生长,即提高细胞对化疗药物的敏感性及凋亡率[21]。槐耳能够通过微小RNA(microRNA,miR)-26b-5p通路抑制Zeste基因增强子同源物2(EZH2)、β-连环蛋白和bcl-2的表达,提示这个调控过程可能是抑制肺癌细胞增殖、促进凋亡的关键调控机制[22]。刘雅峰等总结了槐耳通过调控Bcl-2基因家族、异黏蛋白基因、miR-26b-5p/EZH2/β-catenin/Bcl-2凋亡通路、Hippo-YAP通路及Survivin基因,抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡[23]。此外,索尼克刺猬(Sonic hedgehog,Shh)-Gli家族锌指蛋白1(family zinc finger 1,Gli1)信号通路参与胚胎发育、组织再生和肿瘤发生等过程,与肿瘤的异常激活及疾病进展密切相关[24]。体外研究显示,槐耳多糖通过抑制Shh配体活性,减少Gli1蛋白核内转移,调节Shh-Gli1信号通路,明显抑制A549增殖,提高细胞胱天蛋白酶3(Caspase-3)酶活性,且有明显量效关系[25]。

1.3 诱导细胞自噬、焦亡 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)在控制细胞的生长、增殖、分化和存活等细胞信号通路中处于核心地位,mTOR信号可以直接调节细胞自噬,对肿瘤细胞具有促进生长或者抑制增殖的作用[26]。槐耳清膏通过下调mTOR信号通路可以诱导A549发生自噬,发挥槐耳抗肿瘤增殖的作用[27]。细胞焦亡可通过抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭来治疗肿瘤,延缓病情进展[28-29]。NSCLC细胞经槐耳提取物处理后,可诱导细胞焦亡,明显降低NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)、Caspase-1、白介素1β(interleukin 1β,IL-1β)和白介素18(interleukin 18,IL-18)的表达水平[30]。

2 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

侵袭和迁移是恶性肿瘤特有的性质,两者的发生受到肿瘤所处的微环境、血液循环影响;其中,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)等与肿瘤的发生、发展和转移息息相关,也是导致疾病进展的主要原因[31]。槐耳通过上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,下调黏附分子CD44、E-钙黏蛋白转录抑制因子Snail、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinases 9,MMP-9)、转录因子Slug、组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases,TIMPS)等的EMT进展,从而调控肿瘤细胞的侵袭和迁移[32-33]。此外,槐耳抑制肺癌细胞迁移的作用与下调MTDH、JAK2/STAT3和MAPK信号通路也有一定关系[18]。

张芷旋等研究发现,槐耳清膏能上调L9981肺癌细胞株中TIMP-1、内皮抑素(endostatin)mRNA表达水平,下调CD44V6和VEGF mRNA表达水平,从而抑制肿瘤细胞的浸润和转移[34]。淋巴细胞白血病中缺失的2号基因(deleted in lymphocytic leukemia 2,DLEU2)表达的降低能够抑制肺癌细胞的增殖,而过表达将促进肺癌细胞的活力、迁移和侵袭。有研究报道槐耳能够通过下调A549和H1299细胞中DLEU2的高表达,进一步调控miR-212-5p、E74样ETS转录因子3(E74 Like ETS Transcription Factor 3,ELF3)抑制A549和H1299的活力、迁移和侵袭能力;其中LncRNA基因测序结果显示,DLEU2能够直接与miR-212-5p相互作用并通过microRNA逆转对ELF3的抑制;反之,miR-212-5p抑制剂或ELF3过表达能够逆转因DLEU2表达降低或者槐耳干预的作用,导致A549和H1299细胞形成集落,迁移和侵袭增加[35]。

3 抗肿瘤血管生成

肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤新生血管的生成,与正常组织相比,肿瘤组织的血管内皮细胞处于快速增殖状态,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor,VEGF)是现阶段已知的作用最强的促进血管内皮细胞生长的细胞因子,是抗肿瘤血管生成的有效靶点[36]。多项体内外研究均显示槐耳通过作用VEGF、EGFR/VEGFR2,发挥对NSCLC血管新生的抑制作用,且有明显量效关系[16,24,37-38]。核小体组装蛋白1-like-1(nucleosome assembly protein 1-like 1,NAP1L1)对于组蛋白穿梭和掺入核小体至关重要,并参与核小体的组装和拆卸,升高的NAP1L1被证实是肿瘤患者不良预后的生物标志物,并刺激肿瘤的进展[39]。通过靶向NAP1L1,槐耳可以抑制A549小鼠异种移植物模型中的血管生成和肿瘤生长[40]。

4 逆转耐药

肿瘤患者化疗失败的原因之一是肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性[41-42]。目前研究较多的是槐耳对顺铂耐药作用的逆转,涉及的机制至少包括以下3方面,一是通过降低c-Jun N端蛋白激酶(JNK)活性,抑制原癌基因c-Jun(proto-oncogene c-Jun,JUN)的磷酸化和核转位[43];二是激活mTOR信号通路提高了肺癌细胞对顺铂的敏感性[44];三是作用于Bax、Bcl-2、Survivin基因,诱导A549/顺铂(cisplatin,DDP)细胞凋亡[20]。此外,槐耳通过抑制叉头盒转录基因M1(forkhead box M1,FoxM1),增强肿瘤杀伤作用并逆转对吉西他滨的耐药[45];也可以诱导铁死亡,增强耐药NSCLC细胞对吉非替尼的敏感性[46]。

5 提高免疫功能

化疗作为肿瘤治疗的常规疗法,也会损害机体的免疫系统,免疫力降低可引起肿瘤细胞逃逸,增加疾病进展的风险[47]。通过对固有免疫和适应性免疫的调节,提高免疫功能,槐耳发挥了间接抗肿瘤作用[48-49]。槐耳颗粒能够促使T淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化[48];激活巨噬细胞、$CD4^+$,$CD8^+$、自然杀伤(natural killer,NK)细胞活性,调节$CD4^+/CD8^+$,提高免疫细胞的杀伤能力[50-55]。NSCLC患者外周血中辅助性T

细胞 1(T helper 1 cell,Th1)细胞和辅助性 T 细胞 2(T helper 2 cell,Th2)细胞表达异常,Th1/Th2 也处于动态失衡状态,偏向以 Th2 细胞免疫占优势的免疫应答,槐耳辅助治疗可改善患者 Th1/Th2 的异常漂移,且呈剂量依赖关系[56-57]。此外,槐耳颗粒对胸部恶性肿瘤患者术后的细胞免疫功能低下也有良好改善作用[58]。

6 其他

多数 NSCLC 患者在被发现时已处于晚期,多伴随局部淋巴结或远处转移,预后较差,发现早期诊断的标志物并及时进行干预,对治疗疾病有着重要意义[59]。槐耳颗粒联合用吉西他滨 + 顺铂(GP 方案)治疗晚期 NSCLC,可有效降低血清糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、细胞角蛋白 19 片段 21 - 1(cytokeratin fragment Antigen 21 - 1,CYFRA21 - 1)水平,表明其临床应用价值较高[57]。

肺癌细胞具有“嗜铁”的特点,也含有更多的活性氧和过氧化物,铁死亡是由 Dixon 团队证实并命名,主要表现为细胞内线粒体形态改变、抗氧化系统失活引起脂质过氧化物和活性氧堆积,有着独特的形态学、生物化学及遗传学特点[60]。田颖颖等研究结果显示槐耳清膏能够升高 NCI - H1299 细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的含量从而诱导细胞铁死亡的发生,降低肿瘤细胞的体外迁移能力和 EMT 能力[12]。Let7 家族是表达丰度高的线粒体 miRNA,通过对相关基因的调节发挥抗氧化活性,通过增强 let - 7d - 5p,槐耳可以抑制 A549 小鼠异种移植物模型中的血管生成和肿瘤生长[40]。

细胞内能量代谢异常是肿瘤的特征之一[61-62],通过预处理 A549 细胞发现,槐耳通过 PI3K/AKT/缺氧诱导因子 - 1α(hypoxia - inducible factor - 1α,HIF - 1α)途径发挥抑制糖酵解、葡萄糖转运和乳酸积累的作用,从而在一定程度上抑制了肿瘤细胞的能量代谢[63]。

7 总结和展望

综上所述,中药槐耳可以通过多种机制发挥对肺癌的治疗/辅助治疗作用,临床疗效在多个方面被肯定且不良反应少,可以明显改善患者主要临床症状,提高其生活质量[55-58]。然而,还存在以下一些问题:(1)目前的机制研究仍是以体外细胞实验为主,动物实验研究较少,且缺乏大量临床数据的支持;(2)槐耳化学成分复杂,目前开展研究的主要是单方(槐耳颗粒)、有效部位(多糖类),其他成分如甾体、生物碱类研究不多;(3)在配合肺癌放疗、靶向治疗、介入治疗等方面研究较少,无法全面反映其在肺癌治疗中的作用。因此,需要充分研究槐耳抗肺癌的药用成分(有效部位、单体等),并辅以大量临床数据的支持,这也是下一步研究的重点。因此,槐耳尚需要进一步深入研究,使之在临床治疗中得到更合理的使用,发掘出更大的潜在药用价值。

参考文献

[1] YANG A, FAN H, ZHAO Y, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation and metastasis of tuberous sclerosis complex cell models through downregulation of JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways [J]. Oncol Rep, 2016,36(3):1491 - 1498.

[2] 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.

[3] 陈佳骏,邱磊,王蕾,等. 中药在治疗非小细胞肺癌中的潜在作用研究进展[J]. 中成药,2024,46(1):204 - 210.

[4] 陆梅,张金杰,孙杉杉,等. 作用于肺癌多药耐药的中药单体化合物研究进展[J]. 药学研究,2024,43(6):579 - 585,604.

[5] 李曦,刘源. 中西医结合治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(8):111 - 113.

[6] QI T, DONG Y, GAO Z, et al. Research progress on the anti - cancer molecular mechanisms of huaier [J]. Onco Targets Ther, 2020,13:12587 - 12599.

[7] 王雨曦,袁海生. 槐生拜尔孔菌(槐耳)的化学成分及其抗肿瘤活性研究进展[J]. 菌物学报,2021,40(3):411 - 422.

[8] 乔旭鹏,罗程,丁煦审,等. 槐耳活性成分及抗癌分子机制[J]. 生命的化学,2023,43(1):124 - 129.

[9] JI H, MA W, ZHENG A, et al. The role and molecular mechanism of Trametes Robiniophila Murr (Huaier) in tumor therapy [J]. J Ethnopharmacol,2024,334:118578.

[10] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations [J]. J Clin Oncol, 2022,40(6):611 - 625.

[11] PETRELLA F, RIZZO S, ATTILI I, et al. Stage iii non - small - cell lung cancer: an overview of treatment options [J]. Curr Oncol, 2023,30(3):3160 - 3175.

[12] 田颖颖,杨爱琳,陈孝男,等. 槐耳清膏抑制人非小细胞肺癌 NCI - H1299 细胞生长和转移及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(15):3700 - 3706.

[13] LV F, LI X, WANG Y. An extraction from Trametes robiniophila Murr. (Huaier) inhibits non - small cell lung cancer proliferation via targeting to epidermal growth factor receptor [J]. Bioengineered,2022,13(4):10931 - 10943.

[14] CHIU H Y, CHIANG C M, YEH S P, et al. Effects of hyperinsulinemia on acquired resistance to epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor via the PI3K/AKT pathway in non - small cell lung cancer cells in vitro[J]. Oncol Lett,2020,20(5): 206.

[15] LU Y, LIU Y, OECK S, et al. Hypoxia induces resistance to egfr inhibitors in lung cancer cells via upregulation of FGFR1 and the MAPK pathway[J]. Cancer Res, 2020, 80(21): 4655 - 4667.

[16] 隗玉川,程万宏,应朝辉,等. 槐耳清膏抑制非小细胞肺癌细胞增殖和血管新生的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展,2022,22(2):226 - 229,248.

[17] 童琳,常美佳,胡洁,等. 槐耳清膏能抑制裸鼠肺癌细胞的增殖活性[J]. 中国临床医学,2019,26(2):205 - 208.

[18] CHEN Y, WU H, WANG X, et al. Huaier Granule extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down - regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother,2018 ,101:311 - 321.

[19] 王卉,吴唐维,刘水逸,等. 槐耳清膏对肺腺癌细胞增殖凋亡及相关基因表达的影响[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(11): 1483 - 1485.

[20] 沈云飞,詹建伟. 槐耳清膏联合顺铂对人肺癌 A549 细胞和 A549/DDP 细胞 Bax、Bcl - 2 及 Survivin 基因表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2019,29(2):96 - 99,105.

[21] 何勇,胡义杰,范士志,等. 槐耳清膏对人肺腺癌细胞 H1299 化疗敏感性的影响[J]. 中国肿瘤,2008,17(12): 1053 - 1056.

[22] WU T, CHEN W, LIU S, et al. Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR - 26b - 5p [J]. FEBS Lett, 2014,588(12):2107 - 2114.

[23] 刘雅峰,鲁继斌. 槐耳治疗肺癌的现状与展望[J]. 实用药物与临床,2022,25(10):953 - 957.

[24] TEIXEIRA J D, DE ANDRADE ROSA I, BRITO J, et al. Sonic Hedgehog signaling and Gli - 1 during embryonic chick myogenesis

[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,507(1-4):496-502.
[25] 曲锋,张锦峰. 槐耳多糖调节 Shh-Gli1 信号通路对肺癌细胞增殖、凋亡和血管生成的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(7):990-993.
[26] POPOVA N V, JÜCKER M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1743.
[27] 曾妮,马爱平,桂耀松,等. 槐耳清膏对 A549 细胞增殖和自噬的影响[J]. 国际呼吸杂志,2013,33(10):760-764.
[28] 张钰哲,刘虹汝,袁靓,等. 细胞焦亡在非小细胞肺癌中的作用及机制研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版),2022,47(5):121-132.
[29] GAO W, WANG X, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy [J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):196.
[30] XIE J, ZHUAN B, WANG H, et al. Huaier extract suppresses non-small cell lung cancer progression through activating NLRP3-dependent pyroptosis [J]. Anat Rec (Hoboken),2021,304(2):291-301.
[31] AKRIDA I, PAPADAKI H. Adipokines and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer [J]. Mol Cell Biochem,2023,478(11):2419-2433.
[32] 陈霞飞,张义军,王菊. 中药槐耳抗肿瘤的相关研究进展[J]. 黑龙江医学,2018,42(1):90-92.
[33] 吴迪,吴雨琼,乔轶才,等. 槐耳颗粒抑制肺腺癌细胞增殖和迁移的机制研究[J]. 皖南医学院学报,2020,39(1):14-19.
[34] 张芷旋,范羽,周清华,等. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞 L9981 血管生成相关基因表达的影响[J]. 中国肺癌杂志,2006(2):137-142.
[35] WU T, LIU S, CHEN W, et al. Huaier suppresses cell viability, migration and invasion in human non-small cell lung cancer via lncRNA DLEU2/miR-212-5p/ELF3 axis [J]. Int J Med Sci,2024,21(2):319-331.
[36] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. Clin Cancer Res,2023,29(1):30-39.
[37] 张书琳,崔岚巍. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(1):114-116.
[38] 吕飞. 槐耳提取物抑制非小细胞肺癌增殖、迁移侵袭和血管新生的机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2021.
[39] SHEN B, ZHU W, LIU X, et al. NAP1L1 functions as a novel prognostic biomarker associated with macrophages and promotes tumor progression by influencing the wnt/β-catenin pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Front Genet,2022,13:876253.
[40] GAN H, XU X, BAI Y. Trametes robiniophila represses angiogenesis and tumor growth of lung cancer via strengthening let-7d-5p and targeting NAP1L1 [J]. Bioengineered,2022,13(3):6698-6710.
[41] DENG P, SUN M, ZHAO W Y, et al. Circular RNA circVAPA promotes chemotherapy drug resistance in gastric cancer progression by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis [J]. World J Gastroenterol,2021,27(6):487-500.
[42] 凯尔,谢志龙,刘迎澳. 小细胞肺癌化疗耐药的分子机制研究进展[J]. 海南医学,2022,33(16):2145-2147.
[43] JIN H, LIU C, LIU X, et al. Huaier suppresses cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by inhibiting the JNK/JUN/IL-8 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 2):117270.
[44] HU Z, YANG A, FAN H, et al. Huaier aqueous extract sensitizes cells to rapamycin and cisplatin through activating mTOR signaling [J]. J Ethnopharmacol,2016,186:143-150.
[45] WANG Q, GONG M, LIU R, et al. Huaier enhances the tumor-killing effect and reverses gemcitabine-induced stemness by suppressing FoxM1 [J]. Phytomedicine, 2024,129:155656.
[46] 张佩. 槐耳联合吉非替尼诱导耐药 NSCLC 细胞铁死亡增强吉非替尼敏感性的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2023.
[47] ÖJLERT Å K, HALVORSEN A R, NEBDAL D, et al. The immune microenvironment in non-small cell lung cancer is predictive of prognosis after surgery [J]. Mol Oncol, 2019, 13(5):1166-1179.
[48] 张洪梅,史晓飒,马维维,等. 槐耳增强免疫作用机制研究及其临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(7):216-220.
[49] 李华伟,游佳,易成. 槐耳在抗肿瘤免疫应答中的研究进展[J]. 中国肿瘤,2021,30(3):227-233.
[50] ZHOU L, PAN L C, ZHENG Y G, et al. Novel strategy of sirolimus plus thymalfasin and huaier granule on tumor recurrence of hepatocellular carcinoma beyond the UCSF criteria following liver transplantation: A single center experience [J]. Oncol Lett,2018,16(4):4407-4417.
[51] LONG H, WU Z. Immunoregulatory effects of Huaier (Trametes robiniophila Murr) and relevant clinical applications [J]. Front Immunol,2023,14:1147098.
[52] 李学兵. 金克槐耳颗粒对Ⅲ期非小细胞肺癌患者免疫细胞活性的影响[J]. 临床肺科杂志,2006(4):472-473.
[53] YUAN B, YIN C, YE X, et al. Differential effects of Huaier aqueous extract on human $CD4^+$ T lymphocytes from patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Exp Hematol, 2021 (101-102):58-67.
[54] LI H, YOU J, WEI Y, et al. Huaier improves the efficacy of anti-PD-L1 Ab in the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating tumor immune microenvironment [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155189.
[55] 王红梅,刘士欣,廖国清,等. 槐耳颗粒联合多西他赛治疗老年非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(4):356-358.
[56] 游佳,胡成平,顾其华,等. EGCG 和金克槐耳对非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 细胞的免疫调节作用[J]. 中国肺癌杂志,2009,12(6):543-548.
[57] 周柏村,季欧,孙巍,等. 槐耳颗粒联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(24):4777-4780,4794.
[58] 郑梦利,周乃康,梁朝阳,等. 槐耳颗粒对胸部恶性肿瘤病人术后免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤,2003(2):52-54.
[59] 张潇宇,谢晓冬. 肿瘤标志物在肺癌免疫治疗中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志,2020,12(3):280-284.
[60] 姜懿洋,刘帅,张静涛,等. 中医药通过诱导铁死亡治疗肺癌的研究进展[J]. 中医药学报,2024,52(3):100-108.
[61] YAO X, LI W, FANG D, et al. Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells [J]. Adv Sci (Weinh), 2021,8(22):e2100997.
[62] VULCZAK A, ALBERICI L C. Physical exercise and tumor energy metabolism [J]. Cancer Treat Res Commun,2022,32:100600.
[63] LIU X, LIU L, CHEN K, et al. Huaier shows anti-cancer activities by inhibition of cell growth, migration and energy metabolism in lung cancer through PI3K/AKT/HIF-1α pathway [J]. J Cell Mol Med,2021,25(4): 2228-2237.