中药抑制肺癌侵袭及转移的机制研究*

姬高[1]，刘洁[1]，李佳[2]，孙旭[2]，张璐[2]，刘怀民[2]

1. 驻马店市中医院，河南 驻马店 463000；2. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院，河南 郑州 450008

摘要：肺癌侵袭转移是影响临床疗效和导致患者不良预后的关键因素，这一病理过程涉及复杂的信号通路网络。多种中药活性成分及复方制剂可通过多靶点、多途径协同作用抑制肺癌侵袭转移，主要机制为：诱导肿瘤细胞凋亡；调控细胞外基质降解；抑制上皮－间质转化；抑制肿瘤血管新生；干预免疫逃逸；抑制细胞迁移侵袭；重塑肿瘤微环境。但现有研究仍面临重要挑战：(1)中药成分复杂，其标准化和质量控制较为困难；(2)缺乏大规模、随机对照临床试验以验证中药的安全性和有效性；(3)中药药效物质基础及多靶点作用机制不明；(4)与现代药物联合使用的安全性有待系统评估。随着分子生物学、网络药理学等现代技术的发展，可深入研究中药活性成分、阐明其抗癌机制、建立精准质量控制体系。

关键词：肺癌；中医药；肿瘤侵袭；肿瘤转移；肺癌细胞

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.275

中图分类号：R273.42　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)08－1704－10

Research Progress on Mechanism of Traditional Chinese Medicine TCM Inhibition of Lung Cancer Invasion and Metastasis

JI Gao[1], LIU Jie[1], LI Jia[2], SUN Xu[2], ZHANG Lu[2], LIU Huaimin[2]

1. Zhumadian Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhumadian Henan China 463000; 2. The Affiliated Cancer Hospital to Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou Henan China 450008

Abstract: Invasion and metastasis of lung cancer is a key factor affecting clinical efficacy and leading to poor prognosis of patients, and this pathological process involves a complex network of signaling pathways. Studies have shown that a variety of TCM active ingredients and compound preparations can inhibit the invasion and metastasis of lung cancer through multi－target and multi－pathway synergistic effects, and the main mechanisms are: inducing apoptosis of tumor cells; regulates extracellular matrix degradation; inhibition of epithelial－mesenchymal transition; Inhibition of tumor angiogenesis; intervene in immune evasion; inhibits cell migration and invasion; Reshaping the tumor microenvironment. However, the existing research still faces important challenges: (1) the composition of traditional Chinese medicine is complex, and its standardization and quality control are difficult; (2) there is a lack of large－scale, randomized controlled clinical trials to verify the safety and efficacy of traditional Chinese medicine; (3) The pharmacodynamic material basis and multi－target mechanism of TCM are unclear; (4) The safety of combination with modern drugs needs to be systematically evaluated. With the development of modern technologies such as molecular biology and network pharmacology, in－depth research on the active ingredients of traditional Chinese medicine, elucidate their anti－cancer mechanisms, and the establishment of a precise quality control system will provide a theoretical basis for the development of new anti－lung cancer treatment regimens and promote the optimization of the treatment mode of integrative medicine.

Key words: lung cancer; traditional Chinese medicine; tumor invasion; tumor metastasis; lung cancer cell

---

* **基金项目**：国家自然科学基金项目(U2004105)；河南省自然科学基金项目(202300410450)；河南省科技发展计划项目(212102310342)；河南省中医药科学研究专项课题项目(2022ZY1224)；河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ202103032)

肺癌作为全球发病率最高的呼吸系统恶性肿瘤，严重威胁人类健康[1]。肿瘤侵袭和转移是导致患者死亡的重要原因，约 90% 的癌症相关死亡可归结于癌细胞的侵袭及转移[2]。研究表明，肺癌的病理机制涉及凋亡抵抗、细胞外基质降解、上皮－间质转化、血管新生、免疫逃逸、癌细胞迁移侵袭及肿瘤微环境的异常表达等过程。尽管近年来肺癌的临床治疗已取得一些进展，但抑制肺癌细胞的侵袭转移仍是极具挑战性的难题。因此，寻找新的治疗方案和手段抑制肺癌的侵袭转移具有重要意义。

中医药作为中国传统医学的瑰宝，具有悠久的历史和丰富的临床实践经验。近年来，越来越多的研究表明，中医药在肺癌治疗中展现出巨大潜力，具有多靶点、疗效好、不良反应小的特点，中药方剂、中成药、单味药及中药单体均表现出良好的抗肿瘤作用，对抑制肺癌的侵袭转移发挥着重要作用，能够有效延长患者生存时间，提高生活质量[3]。本文系统总结中医药抑制肺癌侵袭转移的最新研究进展，重点阐明其分子机制，探索其在肺癌治疗中的应用潜力，为肺癌患者的中医药治疗提供新的方案和理论基础。

1　诱导肺癌细胞凋亡

1.1　肺癌细胞凋亡机制　细胞凋亡是一种典型的程序性细胞死亡途径，是由基因控制的细胞自主的死亡方式，也是最常见的细胞死亡形式[4]。凋亡抵抗是肿瘤细胞的获得性特征之一[5]，其内在调节机制发生突变，使凋亡无法发生，从而为肿瘤细胞的增殖及后续侵袭、转移提供了必要条件。一般来说，细胞凋亡过程可以分为两条经典激活途径：内源性途径和外源性途径[6]。其中，内源性途径又被称为线粒体途径，主要由 DNA 损伤、氧化应激等内源性刺激方式进行调控或激活[7]。Bcl 家族是内源性凋亡途径的关键介质[8]，其主要成员包括存在于线粒体膜上的促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl－2，它们通过调控线粒体膜通透性在细胞质中释放细胞色素 C（cytochrome C，Cyt C）。Cyt C 在细胞质中与凋亡蛋白酶激活因子 1（apoptotic protease activating factor 1，APAF1）和半胱天冬酶原 9（pro－Caspase－9）形成一种复合物，称为凋亡小体，该复合物将 pro－Caspase－9 切割为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶－9（cysteinyl aspartate specific proteinase－9，Caspase－9），Caspase－9 再切割并激活执行下游途径的 Caspase－3、Caspase－6 和 Caspase－7，最终诱导细胞凋亡[9]。

细胞凋亡的外源性途径是由外部刺激通过死亡受体介导激活，不同细胞表面存在的 Fas 受体、DR4/DR5、肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor，TNFR）和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体（tumor necrosis factor－related apoptosis－inducing ligand receptor，TRAIL－R）参与了这一过程[10]。在细胞表面，死亡受体与其特异性配体相互作用，死亡信号刺激的激活会募集含有死亡结构域的衔接蛋白，如 Fas 相关蛋白（Fas－associated protein with death domain，FADD）和 TNFR1 相关死亡结构域（TNFR1－associated death domain，TRADD）及下游因子 Caspase－8[11－13]。最终，活化的 Caspase－8 和 Caspase－10 通过切割和活化 Caspase－3、Caspase－6 和 Caspase－7 启动细胞凋亡[14]。

1.2　中药对肺癌细胞凋亡的调节作用　中医药调节肺癌细胞凋亡的分子机制涉及多条信号通路和关键分子，可通过激活多种蛋白和凋亡信号通路诱导肺癌细胞凋亡。

蟾酥是一种动物类中药，是中华蟾蜍或黑眶蟾蜍的分泌物。作为传统中药材，它被广泛用于治疗心力衰竭、溃疡、疼痛和癌症等疾病。华蟾素是从蟾蜍中提取的强心甾体或蟾蜍烯内酯，具有解毒、消肿和镇痛的作用。有研究表明，华蟾素能够通过增加抑癌基因 FOXO1 表达、降低组蛋白甲基转移酶 G9a 表达以促进细胞凋亡，抑制 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭，并呈剂量和时间依赖性[15]。大黄素是一种从大黄根部提取的中草药衍生化合物，具有多种药理学特性。研究证实，大黄素能够通过降低分泌型磷脂酶 A2－Ⅱa（secretory phospholipase A2 type Ⅱa，sPLA2－Ⅱa）和核因子－κB（nuclear transcription factor－κB，NF－κB）通路的表达来抑制 KRAS 突变细胞系的增殖，同时抑制 mTOR 和 AKT 通路的传导，并激活 AMPK 途径，诱导细胞凋亡[16]。苦参碱 A 是从苦参根中分离得到一种水溶性苦参碱衍生物。与常见的苦参碱类生物碱相比，苦参碱 A 细胞毒性显著增强。在抗肿瘤的作用机制上，苦参碱 A 可通过激活 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 信号通路诱导细胞凋亡，促进肺癌细胞死亡；通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，增加活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成激活自噬，抑制癌细胞增殖；通过

抑制上皮－间质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)通路,抑制非小细胞肺癌(non－small cell lung cancer,NSCLC)细胞的迁移和侵袭能力[17]。另外,有网络药理学研究探讨了枸杞子治疗 NSCLC 的作用机制,其主要通过抑制 PI3K/AKT1 信号通路诱导 NSCLC 细胞凋亡,并抑制其增殖发挥作用[18]。

肺癌细胞对凋亡的抵抗是其增殖、侵袭和转移的基础。中医药通过多种作用机制促进肺癌细胞的凋亡,为肺癌的治疗提供了新的思路和方法,能够有效抑制肺癌的侵袭和转移。因此,中医药治疗肺癌的临床价值较高,值得进一步探讨和研究。

2　调节肺癌细胞外基质降解

2.1　肺癌细胞外基质降解机制　细胞外基质(extracellular matrix,ECM)是身体内广泛存在于所有组织和器官的非细胞成分,主要由胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖与氨基聚糖等 5 类物质构成。根据分布部位的不同,ECM 主要分为基底膜和间质基质。ECM 在生物体的发育、组织修复以及维持组织和器官稳态等方面都起到了至关重要的作用。除了为细胞提供结构支持和保护外,ECM 还可以微调多种细胞过程,包括细胞的增殖和存活、迁移和侵袭等[19]。

ECM 的降解和周转是体内平衡的关键环节。过少或过多的降解都可能导致组织纤维化和组织损伤,从而诱导癌症的增殖、侵袭和转移。在肿瘤环境中,ECM 的快速周转可导致正常 ECM 的降解加速,这有助于肿瘤 ECM 替代正常 ECM,进而增强肿瘤细胞的侵袭性特征。另外,ECM 的降解也能消除物理屏障,肿瘤的生长和转移对正常 ECM 的破坏促进了肿瘤细胞的转移性播散[20]。相关研究表明,敲除 ECM 中纤维蛋白原 α(fibrinogen alpha) 基因可通过调控 AKT 信号通路促进肺癌生长和转移[21]。

ECM 中促进肿瘤转移最主要的两种蛋白酶为基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase,MMP)类和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase－type plasminogen activator,uPA)。目前,已有 23 种 MMPs 被发现。MMPs 可广泛降解基质蛋白或选择性释放细胞表面结合的细胞因子、生长因子或其受体,从而影响 ECM 的完整性、细胞行为和表型以及组织周转[22]。然而,在许多癌症类型中,MMP 的调节功能丧失,这表明 MMP 参与了癌症的发展[23]。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase－type plasminogen activator receptor, uPAR)作为 uPA 的受体,uPA－uPAR 复合物启动 ECM 降解级联反应。在肿瘤中,uPAR 异常升高的表达水平与肿瘤的侵袭、转移以及增殖和存活有关,从而使 uPAR 成为有效的预后标志物和治疗靶点[24]。

2.2　中药对肺癌细胞外基质降解的调节作用　中医药对细胞外基质降解的调节可通过多种途径实现。甘草是中国传统中药,在探讨甘草的抗炎作用机制时,发现其能降低 MMPs 的表达水平[25]。甘草中的有效成分光甘草定已被证实具有抗肿瘤作用。在骨肉瘤细胞中,光甘草定可通过抑制蛋白激酶 p38 和 JNK 的磷酸化,从而影响衰老细胞转录因子(camp－response element binding protein and complexesadaptor related proteincomplex 1,CREBAP1)蛋白复合物与 MMP－2 和 MMP－9 的结合,进一步阻断 CREB 和 AP1 复合物的形成,降低 MMP－2 和 MMP－9 的转录活性,从而调节肿瘤细胞的迁移和侵袭,抑制肿瘤的转移[26],为甘草抑制肺癌侵袭转移的基础研究及临床应用提供了借鉴。对中药制剂的研究发现,温下方正丁醇提取部位具有抗肺癌细胞生长侵袭的作用,是通过降低 A549 和 H460 肺癌细胞系中 MMP2、MMP9 表达,并减弱其相关转录因子 SP1 表达实现的[27]。清开灵注射液及其有效成分猪去氧胆酸、牛黄胆酸可通过降低 u－PAR 表达水平抑制肝癌细胞的周围组织浸润及转移,其在肺癌治疗中的应用有待进一步的研究与探索[28－30]。

ECM 作为肿瘤的重要组成部分之一,在肿瘤中发挥着多种关键作用,包括提供机械支持、调节微环境以及作为信号分子的来源。肿瘤细胞与肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)之间的相互作用通常会使 ECM 的硬度增加,导致异常的机械传导,并进一步引发恶性转化[31]。中医药对于 ECM 的调节主要是通过降低 MMPs 与 uPAR 表达实现的,可有效抑制肿瘤细胞的生长、侵袭及转移。

3　调控肺癌细胞 EMT

3.1　肺癌细胞 EMT 机制　EMT 是一种细胞丧失上皮细胞特征而获得间质细胞特征的细胞过程,在人体中主要参与胚胎形成、器官发育、组织愈合,同时与肿瘤发生、恶性进展、肿瘤干性、肿瘤细胞迁移、血液内渗、转移和对治疗耐药等多种肿瘤功能相关。

肿瘤细胞能够通过 EMT 获得上皮表型和黏附能力，最终使肿瘤归巢，形成新的转移灶[32-33]。长期以来，EMT 被视为上皮细胞和间质细胞两种不同细胞群体之间的二元过程[34]，其主要特征包括细胞黏附分子（如 E－钙黏蛋白）表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架向波形蛋白为主的细胞骨架转化，以及形态上呈现出间充质干细胞的特征。研究显示，EMT 是一个渐进的过程，其特征在于存在几种细胞状态。这些状态表达不同水平的上皮和间充质标记物，并具有上皮和间充质细胞之间的中间形态、转录和表观遗传特征。其中，上皮和完全间充质状态之间的中间状态被称为部分 EMT、不完全 EMT 或混合 EMT 状态[35-36]。

EMT 是在多种信号传导因子的作用下发生的。TGF－β 是一种促进细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的信号分子。有研究表明，TGF－β1 可通过作用于 JNK/p38/PI3K 信号途径，降低非肌肉型肌球蛋白Ⅱ（nonmuscle myosin Ⅱ，NM－Ⅱ）表达，从而促进 EMT 过程和肺癌侵袭转移[37]。另一项研究表明，TGF－β 可诱导 Snail1 启动子 H3K27me3 去甲基化，并使 Snail1 过表达，从而导致 EMT，促进肺癌细胞的转移[38]。此外，*ITGB1* 基因沉默可抑制其下游效应因子 YAP1 的表达和胞内转运，通过影响 DNA 修复和 YAP1 诱导的 EMT 而改善非小细胞肺癌对放射治疗的敏感性[39]。角蛋白 6A（keratin 6A，KRT6A）是一种Ⅱ型细胞角蛋白，在甲床、丝状乳头、口腔黏膜上皮衬里和食管的形成中起重要作用，在不同类型的癌症中高表达。肺腺癌中高表达的 KRT6A 可通过促进肿瘤干细胞（CXCR4high/CD133high）转化和 EMT 促进肺癌细胞的增殖和转移[40]。miRNA 在肺癌细胞 EMT 过程中发挥着重要作用，有研究显示，miR－29b 可通过下调 Snail1 的表达逆转 EMT，降低癌症细胞侵袭，并通过下调 STRN4 表达，抑制体内的细胞生长，延迟肿瘤进展[41]。miR－874 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路，靶向 AQP3，抑制 A549 细胞的增殖和迁移[42]。miRNA 已被证明可多靶点调控肿瘤发生发展进程，基于 miRNA 调控策略研发的 miRNA 模拟物及相关分子已经在研究中显示出显著的抗肿瘤效果[43]，为中医药调控 miRNA 相关研究及临床应用提供了新思路。

3.2　中药对肺癌细胞上皮间质转化的调控作用

中药对于 EMT 的调控作用涉及多种信号通路。活血化瘀类中药具有通利血脉、促进血行、消散瘀血作用。研究表明，活血化瘀类中药的活性成分可通过调节 E－cadherin、Vimentin、N－cadherin、MMPs 和 Snail 等分子标志物干扰肺癌细胞的 EMT 过程[44]。麦冬皂苷 B 是从麦冬中提取的一种皂苷，可以通过 EphA2/AKT 信号通路和 Linc00668/miR－432－5p/EMT 轴抑制 EMT[45]。岩藻黄质是类胡萝卜素中叶黄素类的一种天然色素，研究发现，岩藻黄质能够抑制肺癌细胞中 Snail、Twist、纤维连接蛋白、N－cadherin、MMP2、PI3K、p－AKT 和 NF－κB 表达，增加 TIMP－2 表达，通过 PI3K/AKT/NF－κB 通路抑制 EMT[42]。补肺汤是临床上常用的治疗肺气虚型肺癌的中药方剂，可通过降低经典 Smad 信号通路表达，从而降低 TGF－β1 诱导的 EMT 相关蛋白标志物，抑制肺癌细胞的侵袭转移[46]。扶正抗癌汤可通过调节 STAT3/MMP9 通路抑制 EMT[47]；补肾疏肝方可通过 PI3K/AKT/NF－κB 通路调节 EMT 相关标志物[48]；宣肺解毒汤可通过上调对肺癌细胞中的 FAT4 表达，促进自噬，从而抑制 EMT[49]。单味中药的有效成分及方剂对于肺癌细胞 EMT 的调节作用经由多项研究加以验证及证实，在抑制肺癌细胞的侵袭及转移中具有巨大的应用前景。

4　抑制肺癌细胞血管新生

4.1　肺癌细胞血管新生机制　在多细胞生物体中，血管生成是指通过已有血管形成新血管的过程，它在生物体的生长发育中扮演着重要的角色。在生物体内，血管生成受到多种机制的调节，包括血管发生、出芽、套叠式血管生成、融合血管生成、血管共选择、血管生成拟态以及淋巴管生成等，这些机制为新血管的形成提供了基础。肿瘤中的血管生成是癌症进展的标志[50]，在癌症的病理条件下，发育性血管生成过程被重新演化，形成病理性血管新生。这一过程受到多种因素的调节，包括血管生成开关、缺氧、血管分泌信号、内皮可塑性、血管正常化和内皮细胞无反应性等[51]。

血管新生与机体内的促血管生长因子与抗血管生长因子共同调控密切相关[52]，研究较为充分的促血管生长因子与抗血管生长因子分别是血管内皮生长因子－A（vascular endothelial growth factor－A，VEGF－A）与血小板反应蛋白－1（thrombospondin－

1，TSP－1）[53]。研究显示，VEGF 可通过下调肺内皮细胞的 miRNA－1 促进肿瘤发生发展和血管生成[54]，而肺癌患者中 TSP－1 与骨形态发生蛋白－4（bone morphogenetic protein－4，BMP－4）的表达显著低于健康人群[55]。治疗前 TSP－1 与骨桥蛋白（osteopontin，OPN）的血清水平可反映肺癌细胞的侵袭水平，并可能成为预后指标[56]。此外，一些免疫球蛋白对肿瘤的血管新生具有积极的促进作用，如 ILT3 能够募集 SHP2 和 SHIP1，进而激活介导 EMT 与 VEGF－A 表达的 ERK1/2 信号传导途径，从而促进 NSCLC 的转移[57]。

4.2　中药对肺癌细胞血管新生的抑制作用　中医药在肺癌治疗中通过抗肿瘤血管生成的相关研究不断发展，其理论研究和临床研究均取得了显著的进步[58]。莪术醇在多种癌症中展示了抗肿瘤活性，研究发现，莪术醇可下调特异性蛋白 1（SP1）表达，上调 miR－125b－5p 表达，从而降低 NSCLC 细胞中 VEGFA 的表达，抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭[59]。麦冬皂苷 B 是中药麦冬的提取物，能通过抑制酪氨酸受体 2（tyrosine kinase receptor－2，Tie－2）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）/磷脂酶 C（phospholipase C，PLC）/上皮细胞激酶 A2（epithelial cell kinase A2，EphA2）通路，在体内抑制肺癌细胞的血管生成[60]。红景天是一种具有抗肺癌作用的中药，其活性成分红景天苷可显著降低促血管生成因子（如 VEGF、eNOS）和促炎细胞因子（如 COX－2、iNOS、TNF－α）的表达，抑制 NSCLC 的发展[61]。中药方剂也展示了抗肺癌血管生成的作用。有研究表明，大黄䗪虫丸可显著抑制肿瘤进展，并延长携带肺癌细胞的小鼠的生存期，这可能与大黄䗪虫丸降低 COX－2 表达，从而抑制肿瘤血管生成、减弱肿瘤细胞的侵袭能力有关[62]。清燥救肺汤具有清燥润肺、益气养阴的功效，研究表明，清燥救肺汤能够通过 ERK/VEGF/MMP 信号通路，上调 *p53* mRNA 表达，下调 *c－myc* 和 *Bcl－2* mRNA 表达，抑制 MMP9、VEGF 和 VEGFR 蛋白表达，减少血管生成，抑制肿瘤的侵袭和转移[63]。中药及其有效成分在抗肿瘤血管生成中展现出高效、低毒、价廉的优势，这为中医药在肺癌治疗中的推广与应用提供了有力支持，因此深入探讨中药在抗肿瘤血管生成中的疗效及作用机制，可更好地了解其治疗原理，为肺癌患者提供更为安全有效的治疗方案。

5　干预肺癌细胞免疫逃逸

5.1　肺癌细胞免疫逃逸机制　免疫逃逸是免疫编辑学说的一个组成部分。免疫编辑学说主要包括三个阶段：消除、平衡和逃逸[64]。免疫逃逸是肿瘤生态系统中至关重要的现象，涉及肿瘤细胞采取的多种策略以规避宿主免疫系统的攻击。肿瘤逃逸免疫反应的机制包括抗原呈递缺陷、免疫检查点过度表达、免疫抑制微环境创建以及免疫编辑等。（1）抗原呈递缺陷：临床上有效的 $CD8^+$ T 细胞应答主要针对来自肿瘤特异性突变的抗原。肿瘤抗原通过人类白细胞抗原Ⅰ类分子（human leukocyte antigen class Ⅰ，HLA－Ⅰ）显示在细胞表面。为了激活有效的抗肿瘤反应，需完成两个关键的抗原呈递步骤：首先，癌症抗原必须被树突状细胞（dendritic cells，DCs）吸收，并交叉呈递给 $CD8^+$ T 细胞启动；其次，抗原必须由肿瘤直接呈递，以便被活化的 $CD8^+$ T 细胞识别并杀死。肿瘤细胞通过调节抗原表达、HLA－I 表面水平、抗原加工和肿瘤细胞呈递机制的改变来实现免疫逃逸[65]。（2）免疫检查点的过度表达：肿瘤细胞或肿瘤相关的免疫抑制细胞（如调节性 T 细胞）可以过度表达免疫检查点分子，如 PD－L1。这些分子与 T 细胞表面的 PD－1 结合，可抑制 T 细胞的活性，从而帮助肿瘤细胞逃避免疫应答[66]。（3）免疫抑制微环境的创造：肿瘤细胞通过分泌免疫抑制因子，如转化生长因子－β（TGF－β）和白细胞介素－10（interleukin－10，IL－10）等，抑制效应 T 细胞的活性和功能。同时，这些免疫抑制因子还可促进免疫抑制细胞如调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）和髓系抑制细胞（myeloid－derived suppressor cells，MDSCs）的聚集。这些免疫抑制细胞能进一步抑制机体免疫应答，为肿瘤细胞提供一个“免疫特权”环境，使其能够逃避免疫系统的识别和攻击[67]。（4）免疫编辑：免疫编辑是一个动态过程，研究发现，在肿瘤发生的早期阶段，T 细胞介导的免疫监视会指导肿瘤细胞中 c－Myc 的上调和代谢重编程，这种肿瘤－免疫相互作用由非典型干扰素－γ（interferon－γ，IFN－γ）/STAT3 信号传导控制，并支持肿瘤免疫逃避[68]。

5.2　中药对肺癌细胞免疫逃逸的干预作用　中医药能够明显干预肺癌细胞的免疫逃逸，有效改善肿瘤免疫抑制状态，增强患者的免疫功能，主要作用机

制包括调节免疫检查点分子、相关信号通路、免疫细胞和免疫相关因子等。金复康口服液可通过调控 PD－1/PD－L1 信号通路，增强肺癌肿瘤内免疫因子 CD40 的表达及上调 $CD4^+$、$CD8^+$及 $CD11c^+$蛋白表达，提高 $CD8^+$T 细胞和成熟 DC 细胞数量，增强免疫功能，抑制肺癌进展[69]。黄芪甲苷能降低肺癌细胞中 ILT4 的表达水平，通过 PI3K/AKT 通路影响 B7－H3 表达，抑制 ILT4－PI3K/AKT－B7－H3 通路，干预肺癌免疫逃逸[70]。益气养阴解毒方及黄芪甲苷能够通过降低 mCTLA－4 及 sCTLA－4 的表达水平增强抗肺癌免疫应答，并逆转 CTLA－4 介导的肺癌免疫逃逸[71]。

6　抑制肺癌细胞的迁移和入侵

6.1　肺癌细胞迁移和入侵机制　肿瘤细胞能通过自身主动运动穿过被降解的基底膜和基质，侵入周围组织，导致肿瘤侵袭、转移和扩散。肿瘤细胞通过分泌自分泌移动因子（autocrine motility factors，AMFs）、TGF 等运动因子，影响肿瘤的浸润和转移，其表达水平与肿瘤侵袭、迁移呈正相关[72]，其中自分泌运动因子受体在细胞信号传导、肿瘤形成和转移中发挥关键作用。研究发现，其在肺浸润性微乳头状癌中的表达异常升高[73]。肿瘤相关巨噬细胞（tumor－associated macrophage，TAM）可通过分泌 EGF 等促迁移因子，调节纤维胶原合成以加速肿瘤运动，并通过促进 ECM 蛋白水解重塑促进肿瘤细胞侵袭[74]。研究表明，巨噬细胞在肿瘤原发部位、侵袭部位和转移部位均能促进肿瘤的发展，并介导基质微侵袭，与侵袭性癌细胞共同迁移，以侵入血管壁和神经鞘，为肿瘤细胞的远端转移建立前转移生态位[75]。

6.2　中药对肺癌细胞迁移和入侵的抑制作用　白桦脂酸是从白桦树和其他药用植物的树皮中分离得到五环三萜类化合物，能够通过靶向 AMFR 增强对多药耐药肿瘤细胞的细胞毒活性，抑制肿瘤的转移及进展[76]。TGF－β/Smad/MMP 轴在肺癌细胞的迁移和增殖过程中起着至关重要的作用[77]。研究表明，Smad7 激动剂亚麻酸和 Smad3 抑制剂柚皮素联用可靶向调控 TGF－β/Smad 信号通路，从而改变 MMP2 转录、翻译后的激活和功能，进而抑制肺癌的侵袭和转移[78]。此外，近年来的研究表明，中药单体能够通过调控 M1/M2 巨噬细胞平衡发挥对非小细胞肺癌的抑制作用，相关中药单体主要涉及萜类、黄酮类、多糖类、天然多酚类和生物碱类，它们对 TAM 具有显著的调控作用[79]。

7　调控肿瘤微环境

7.1　肿瘤微环境促肺癌细胞侵袭及转移机制　TME 是一个高度结构化的生态系统，包括多种免疫细胞、癌症相关成纤维细胞（cancer－associated fibroblast，CAF）、内皮细胞（endothelial cell，EC）、周细胞及其他因组织而异的细胞类型，如脂肪细胞和神经元、血管化的细胞外基质等。TME 机制研究表明，TME 细胞及其分泌的各类生物活性分子在癌症的发病机制中起关键作用[80]。

肿瘤微环境可通过改变免疫微环境、炎症微环境、缺氧微环境、酸性微环境等，促进肿瘤的发生发展。通过对肺癌发展的分析，发现早期低度病变阶段以初始 T 细胞的流入为主要特征，提示免疫系统在肺癌的最早阶段就感知到了这种病变转化。然而，随着病情的发展，观察到病变逐渐向活化 T 细胞和髓样细胞的积累转变，同时，与免疫抑制相关的基因表达也升高，表明早期肺癌通过调整免疫微环境发生了免疫逃逸[81]。炎症微环境的变化对肿瘤发展发挥促进作用。炎症微环境的变化可显著促进肿瘤发展，其特征主要表现为适应性免疫与天然免疫细胞间的交互作用遭到破坏且难以恢复。在持续的炎症信号刺激、缺氧、酸性环境及代谢紊乱等因素作用下，这种炎症反应逐渐转变为慢性破坏性过程，导致肿瘤微环境发生显著病理改变。

随着时间的推移，细胞毒性 $CD8^+$T 细胞和 NK 细胞数量逐渐减少，而功能失调的 $CD8^+$T 细胞、免疫抑制性 $CD4^+FOXP3^+$调节性 T 细胞及调节性 B 细胞数量增加。同时，$CD4^+$T 细胞呈 Th2 型极化趋势，树突状细胞则表现出成熟受阻和功能缺陷等表型适应性改变。TAMs 和中性粒细胞作为 TME 中最主要的骨髓细胞，具有显著的多样性和可塑性，其丰度与患者不良预后显著相关。TAMs 中具有免疫抑制和促肿瘤的 M2 型表型，可通过分泌生长因子、促炎细胞因子和基质金属蛋白酶，促进肿瘤生长和转移。而中性粒细胞可分泌促炎细胞因子和蛋白水解酶（如中性粒细胞弹性蛋白酶），加剧肿瘤炎性环境，促进肿瘤细胞的侵袭转移。这些变化共同构成了促肿瘤的炎症微环境，进一步促进肿瘤进展和转

移，加重肿瘤组织的缺氧和酸性微环境[82]。

7.2　中药对肺癌肿瘤微环境的调节作用　中医药可通过影响肿瘤免疫微环境发挥抗肿瘤作用。研究发现，中医药可提高 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、NK 细胞、DC 细胞表达水平及功能，降低 TAM 细胞的 M2 表型[83]、Tregs[84]表达，调节免疫微环境，增强机体免疫监视功能，抑制肺癌细胞免疫逃逸，阻止肺癌侵袭及转移[85]。中医药具有抗炎作用，可通过抑制 NF－κB、MAPK 途径，降低 TNF－α、IL－6 等促炎细胞因子表达水平，改善肿瘤诱导的慢性炎症微环境，抑制肿瘤的发展和转移[86－87]。

8　结语及展望

中医药在抑制肺癌侵袭转移方面的作用已成为现代医学研究的重要领域。肺癌侵袭转移是一个复杂的多步骤病理过程，涉及抵抗凋亡、细胞外基质降解、上皮间质转化、血管新生、免疫逃逸、癌细胞的迁移和入侵，以及肿瘤微环境的异常改变等环节，中医药通过多成分、多靶点、多途径的综合调控作用，在上述环节发挥巨大潜力。然而，中医药临床应用及科研仍面临一些不足和挑战：中药成分复杂，标准化质量控制困难，不同质量的中药材会导致临床应用结果不一致；缺乏大规模、多中心、高质量的随机对照临床试验以验证中医药的安全性和有效性，部分中药作用机制尚不明确；中药成分复杂，其在体内的药效物质基础和作用机制尚未明确；中药的多组分可能通过多靶点协同作用，但是这些作用是协同还是拮抗，具体作用模式尚未明确，对肺癌的综合效应的量化评估仍需深入探究；中医药与现代药物联合应用时可能会发生药物相互作用，影响治疗效果或增加不良反应，这为中西医结合治疗药物的相互作用研究提出了新的挑战。

随着分子生物学、网络药理学等现代技术的不断发展，通过深入研究中药活性成分，阐明其抗癌机制，将有助于开发出有效的治疗策略，为肿瘤治疗提供新的思路。

参考文献：

[1] MILLER K D, NOGUEIRA L, DEVASIA T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409－436.

[2] 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.

[3] 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.

[4] PISTRITTO G, TRISCIUOGLIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies[J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(4): 603－619.

[5] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646－674.

[6] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 73－120.

[7] FULDA S, GORMAN A M, HORI O, et al. Cellular stress responses: cell survival and cell death[J]. Int J Cell Biol, 2010, 2010: 214074.

[8] WARREN C F A, WONG－BROWN M W, BOWDEN N A. BCL－2 family isoforms in apoptosis and cancer[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 177.

[9] WANG C X, YOULE R J. The role of mitochondria in apoptosis[J]. Annu Rev Genet, 2009, 43: 95－118.

[10] ABOLFATHI H, ARABI M, SHEIKHPOUR M. A literature review of microRNA and gene signaling pathways involved in the apoptosis pathway of lung cancer[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 55.

[11] ZHOU X, JIANG W, LIU Z, et al. Virus infection and death receptor－mediated apoptosis[J]. Viruses, 2017, 9(11): E316.

[12] LIU G, PEI F, YANG F, et al. Role of autophagy and apoptosis in non－small－cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 1122.

[13] ASHKENAZI A. Targeting the extrinsic apoptosis pathway in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008, 19(3/4): 325－331.

[14] BRENTNALL M, RODRIGUEZ－MENOCAL L, De GUEVARA R L, et al. Caspase－9, caspase－3 and caspase－7 have distinct roles during intrinsic apoptosis[J]. BMC Cell Biol, 2013, 14: 32.

[15] ZHANG L, LIANG B, XU H, et al. Cinobufagin induces FOXO1－regulated apoptosis, proliferation, migration, and invasion by inhibiting G9a in non－small－cell lung cancer A549 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 291: 115095.

[16] ZHANG F Y, LI R Z, XU C, et al. Emodin induces apopto-

sis and suppresses non – small – cell lung cancer growth via downregulation of sPLA2 – Ⅱa[J]. Phytomedicine, 2022,95:153786.

[17]LUO D,DAI X,TIAN H,et al. Sophflarine A,a novel matrine – derived alkaloid from Sophora flavescens with therapeutic potential for non – small cell lung cancer through ROS – mediated pyroptosis and autophagy[J]. Phytomedicine,2023,116:154909.

[18]ZHANG L,GONG Y,ZHANG L,et al. Gou Qi Zi inhibits proliferation and induces apoptosis through the PI3K/AKT1 signaling pathway in non – small cell lung cancer[J]. Front Oncol,2022,12:1034750.

[19]YAMADA K M,COLLINS J W,CRUZ W D,et al. Extracellular matrix dynamics in cell migration,invasion and tissue morphogenesis[J]. Int J Exp Pathol,2019,100(3):144 – 152.

[20]COX T R. The matrix in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2021,21(4):217 – 238.

[21]WANG M,ZHANG G,ZHANG Y,et al. Fibrinogen alpha chain knockout promotes tumor growth and metastasis through integrin – AKT signaling pathway in lung cancer[J]. Mol Cancer Res,2020,18(7):943 – 954.

[22]SHIMODA M,OHTSUKA T,OKADA Y,et al. Stromal metalloproteinases:Crucial contributors to the tumor microenvironment[J]. Pathol Int,2021,71(1):1 – 14.

[23]KESSENBROCK K,WANG C Y,WERB Z. Matrix metalloproteinases in stem cell regulation and cancer[J]. Matrix Biol,2015,44 – 46:184 – 190.

[24]WANG L,LIN X,SUN P. uPAR,beyond regulating physiological functions,has orchestrated roles in cancer (Review)[J]. Int J Oncol,2022,61(6).

[25]YANG R,YUAN B C,MA Y S,et al. The anti – inflammatory activity of licorice,a widely used Chinese herb[J]. Pharm Biol,2017,55(1):5 – 18.

[26]JIE Z,XIE Z,ZHAO X,et al. Glabridin inhibits osteosarcoma migration and invasion via blocking the p38 – and JNK – mediated CREB – AP1 complexes formation[J]. J Cell Physiol,2019,234(4):4167 – 4178.

[27]毕倩宇. 温下方正丁醇提取部位调控 Sp1 介导 MMP2 表达抑制非小细胞肺癌生长侵袭的机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2021.

[28]王文花,祝丽丽,单泽松,等. 清开灵有效成分牛黄胆酸对体外培养肝癌细胞 HepG2 uPAR 的影响[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(2):153 – 155.

[29]王文花,祝丽丽,单泽松,等. 猪去氧胆酸对体外培养肝癌细胞 HepG2 uPAR 的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2012,36(1):27 – 29.

[30]王文花,单泽松,胡海燕,等. 清开灵注射液对 HepG2 细胞 u – PAR 表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2008,26(6):1269 – 1271.

[31]HUANG J C,ZHANG L L,WAN D L,et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment[J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):153.

[32]PASTUSHENKO I,BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. Trends Cell Biol,2019,29(3):212 – 226.

[33]NIETO M A,HUANG R Y,JACKSON R A,et al. Emt:2016[J]. Cell,2016,166(1):21 – 45.

[34]PASTUSHENKO I,BRISEBARRE A,SIFRIM A,et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT[J]. Nature,2018,556(7702):463 – 468.

[35]JOLLY M K,TRIPATHI S C,JIA D Y,et al. Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype[J]. Oncotarget,2016,7(19):27067 – 27084.

[36]JORDAN N V,JOHNSON G L,ABELL A N. Tracking the intermediate stages of epithelial – mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer[J]. Cell Cycle,2011,10(17):2865 – 2873.

[37]KHAN G J,GAO Y,GU M,et al. TGF – beta1 causes EMT by regulating N – acetyl glucosaminyl transferases via downregulation of non muscle myosin Ⅱ – A through JNK/P38/PI3K pathway in lung cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets,2018,18(2):209 – 219.

[38]KIM B N,AHN D H,KANG N,et al. TGF – beta induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer[J]. Sci Rep,2020,10(1):10597.

[39]LI Y X,SUN C,TAN Y G,et al. ITGB1 enhances the radioresistance of human non – small cell lung cancer cells by modulating the DNA damage response and YAP1 – induced epithelial – mesenchymal transition[J]. Int J Biol Sci,2021,17(2):635 – 650.

[40]YANG B,ZHANG W,ZHANG M M,et al. KRT6A promotes EMT and cancer stem cell transformation in lung adenocarcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat,2020,19:1533033820921248.

[41]XIE Y P,ZHAO F,ZHANG P,et al. miR – 29b inhibits non – small cell lung cancer progression by targeting STRN4[J]. Hum Cell,2020,33(1):220 – 231.

[42]WANG S H,WU Y Y,YANG S H,et al. miR – 874 directly targets AQP3 to inhibit cell proliferation,mobility and EMT in non – small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer,2020,

11(6):1550 – 1558.

[43] YANG H, LIU Y F, CHEN L Q, et al. MiRNA – based therapies for lung cancer: opportunities and challenges? [J]. Biomolecules, 2023, 13(6): 877.

[44] WU S Q, SUN Z, GUO Z H, et al. The effectiveness of blood – activating and stasis – transforming traditional Chinese medicines (BAST) in lung cancer progression – a comprehensive review[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116565.

[45] HU C, JIANG R L, CHENG Z Y, et al. Ophiopogonin – B suppresses epithelial – mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma cells via the Linc00668/miR – 432 – 5p/EMT axis[J]. J Cancer, 2019, 10(13): 2849 – 2856.

[46] HE X R, HAN S Y, LI X H, et al. Chinese medicine Bu – Fei decoction attenuates epithelial – mesenchymal transition of non – small cell lung cancer via inhibition of transforming growth factor β1 signaling pathway in vitro and in vivo[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 204: 45 – 57.

[47] LI L, WANG S, YANG X, et al. Traditional Chinese medicine, Fuzheng Kang – Ai decoction, inhibits metastasis of lung cancer cells through the STAT3/MMP9 pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 378 – 379.

[48] FAN Z, XUE W, DOU M, et al. Bushenshugan formula attenuates the development of lung cancer by inhibiting epithelial – mesenchymal transition [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(5): 1977 – 1988.

[49] WANG S S, WANG Z C, WU Y Q, et al. The TCM prescription yi – Fei – Jie – du – Tang inhibit invasive migration and EMT of lung cancer cells by activating autophagy [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9160616.

[50] GRIFFIOEN A W, MOLEMA G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation [J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(2): 237 – 268.

[51] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies[J]. Angiogenesis, 2023, 26(3): 313 – 347.

[52] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182 – 1186.

[53] KAZEROUNIAN S, YEE K O, LAWLER J. Thrombospondins in cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(5): 700 – 712.

[54] KORDE A, JIN L, ZHANG J G, et al. Lung endothelial microRNA – 1 regulates tumor growth and angiogenesis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(11): 1443 – 1455.

[55] KOSACKA M, DYLA T, CHASZCZEWSKA – MARKOWSKA M, et al. Decreased thrombospondin – 1 and bone morphogenetic protein – 4 serum levels as potential indices of advanced stage lung cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3859.

[56] ROUANNE M, ADAM J, GOUBAR A, et al. Osteopontin and thrombospondin – 1 play opposite roles in promoting tumor aggressiveness of primary resected non – small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 483.

[57] LI J, GAO A Q, ZHANG F, et al. ILT3 promotes tumor cell motility and angiogenesis in non – small cell lung cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 501: 263 – 276.

[58] 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.

[59] 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.

[60] CHEN M J, HU C, GUO Y Y, et al. Ophiopogonin B suppresses the metastasis and angiogenesis of A549 cells in vitro and in vivo by inhibiting the EphA2/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2018, 40(3): 1339 – 1347.

[61] ZHANG X, ZHU J L, YAN J N, et al. Systems pharmacology unravels the synergic target space and therapeutic potential of Rhodiola rosea L. for non – small cell lung cancer [J]. Phytomedicine, 2020, 79: 153326.

[62] TIAN Y Y, MA B B, YU S Y, et al. Clinical antitumor application and pharmacological mechanisms of Dahuang Zhechong Pill[J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2): 169 – 180.

[63] XIE B, XIE X, RAO B, et al. Molecular mechanisms underlying the inhibitory effects of qingzaojiufei decoction on tumor growth in lewis lung carcinoma[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 467 – 476.

[64] STARZER A M, PREUSSER M, BERGHOFF A S. Immune escape mechanisms and therapeutic approaches in cancer: the cancer – immunity cycle[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 7459045.

[65] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(5): 298 – 312.

[66] LIU Z C, WANG T T, SHE Y L, et al. N6 – methyladenosine – modified circIGF2BP3 inhibits $CD8^+$ T – cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD – L1 in non – small cell lung

cancer[J]. Mol Cancer,2021,20(1):105.
[67]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.
[68]TSAI C H,CHUANG Y M,LI X Y,et al. Immunoediting instructs tumor metabolic reprogramming to support immune evasion[J]. Cell Metab,2023,35(1):118 - 133.
[69]贾方. 金复康口服液免疫活性物质的分析研究及其对非小细胞肺癌 PD - 1/PD - L1 通路的作用[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
[70]刘玉霞,郑心,梁冉冉,等. 黄芪甲苷基于 ILT4 - PI3K/Akt - B7 - H3 通路对 NSCLC 免疫逃逸机制影响的实验研究[J]. 中药材,2021,44(11):2677 - 2682.
[71]姜怡,蔡雨晴,张朋,等. 益气养阴解毒方及黄芪甲苷体外对 CTLA - 4 介导的肺癌免疫逃逸的影响[J]. 中成药,2021,43(8):2173 - 2177.
[72]熊慧,张明霞,杨明,等. 中药抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(22):224 - 230.
[73]XU J,MA H F,WANG Q,et al. Expression of autocrine motility factor receptor (AMFR) in human breast and lung invasive micropapillary carcinomas[J]. Int J Exp Pathol,2023,104(1):43 - 51.
[74]QUAIL D F,JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. Nat Med,2013,19(11):1423 - 1437.
[75]NASROLLAHZADEH E,RAZI S,KESHAVARZ - FATHI M,et al. Pro - tumorigenic functions of macrophages at the primary,invasive and metastatic tumor site[J]. Cancer Immunol Immunother,2020,69(9):1673 - 1697.
[76]SAEED M E M,MAHMOUD N,SUGIMOTO Y,et al. Betulinic acid exerts cytotoxic activity against multidrug - resistant tumor cells via targeting autocrine motility factor receptor (AMFR)[J]. Front Pharmacol,2018,9:481.
[77]曾崎冈,戴勇,魏成功. 中医药调控 TGF - β/Smad/MMP 轴干预非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中医研究,2023,36(7):83 - 87.
[78]LIAN G Y,WANG Q M,MAK T S,et al. Inhibition of tumor invasion and metastasis by targeting TGF - β - Smad - MMP2 pathway with Asiatic acid and Naringenin[J]. Mol Ther Oncolytics,2021,20:277 - 289.
[79]WAN L Q,TAN Y,JIANG M,et al. The prognostic impact of traditional Chinese medicine monomers on tumor - associated macrophages in non - small cell lung cancer[J]. Chin J Nat Med,2019,17(10):729 - 737.
[80]DE VISSER K E,JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell,2023,41(3):374 - 403.
[81]MASCAUX C,ANGELOVA M,VASATURO A,et al. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis[J]. Nature,2019,571(7766):570 - 575.
[82]GUC E,POLLARD J W. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade[J]. Immunity,2021,54(5):885 - 902.
[83]LI H,LI L P,MEI H F,et al. Antitumor properties of triptolide: phenotype regulation of macrophage differentiation[J]. Cancer Biol Ther,2020,21(2):178 - 188.
[84]胡丹丹,杨国良,陈素珍,等. 益气养阴方对 Lewis 肺癌移植模型小鼠免疫重塑相关因子表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2020,30(2):96 - 100,178.
[85]WANG Y S,ZHANG Q F,CHEN Y C,et al. Antitumor effects of immunity - enhancing traditional Chinese medicine[J]. Biomed Pharmacother,2020,121:109570.
[86]LI Z H,PAN H T,YANG J H,et al. Xuanfei Baidu formula alleviates impaired mitochondrial dynamics and activated NLRP3 inflammasome by repressing NF - κB and MAPK pathways in LPS - induced ALI and inflammation models[J]. Phytomedicine,2023,108:154545.
[87]王敏,徐鹏飞,魏鹏飞,等. 培元抗癌汤联合同步化放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(7):1417 - 1422.

收稿日期:2025 - 02 - 21
作者简介:姬高(1996 -),男,河南西平人,硕士研究生,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。
通信作者:刘怀民,E - mail:huaiminliu@ sina. com
编辑:吴楠