·论著·

从“痰、瘀、毒、虚”分析中医药逆转肺癌化疗耐药的治疗思路*

李志明[1]，王芬[2]，李仝[1]，范毅南[3]，宋凤丽[1]，康宁[1]，张怡雯[1]，王爱丽[1]

1. 北京中医药大学第三附属医院，北京 100029；2. 银竹健康科学有限责任公司，美国 费尔法克斯 22030；
3. 北京朝阳中西医结合急诊抢救医院，北京 100022

摘要：肿瘤的多药耐药是导致临床化疗失败的关键原因，严重限制了化疗药物的预期疗效。中医药在逆转耐药方面具有明确的治疗价值，表现为降低耐药蛋白、抑制突变基因及提高细胞敏感性等。基于“痰”“瘀”“毒”“虚”4 个病理因素进行肺癌化疗耐药的辨治，微观表现为中医药复方及提取物可有效调控耐药蛋白如 P－糖蛋白（permeability glycoprptein，P－gp）、多药耐药相关蛋白（multidrug resistance associated protein，MRP）与肺耐药相关蛋白（lung resistance associated protein，LRP），特异性酶如 GST－π、ToPoⅡ、PKC，以及凋亡基因 *Bax*、*Bcl－2*、*p53* 的表达水平，发挥逆转化疗耐药的治疗作用。未来在中医药逆转耐药的基础实验研究中，可从“经典途径”“非经典途径”与“细胞凋亡途径”出发，设计耐药蛋白、特异性酶及凋亡基因为研究靶点，或可成为较全面的疗效评价体系。基于 3 条途径深入探究相关信号通路，寻找逆转耐药的潜在机制，以期揭示肿瘤多药耐药的客观分子生物学机制。

关键词：肺癌；多药耐药；化疗；痰；瘀；毒；虚
DOI：10. 16368/j. issn. 1674－8999. 2025. 12. 395
中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）12－2530－07

TCM Approach to Reversing Chemotherapy Resistance in Treating Lung Cancer from Perspective of "Phlegm，Blood Stasis，Toxin and Deficiency"

LI Zhiming[1]，WANG Fen[2]，LI Tong[1]，FAN Yinan[3]，SONG Fengli[1]，KANG Ning[1]，ZHANG Yiwen[1]，WANG Aili[1]

1. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029；2. Silver Bamboo Health Science LCC.，Fairfax USA 22030；3. Emergency Rescue Hospital Beijing Chaoyang Integrative Medicine，Beijing China 100022

Abstract：Multidrug resistance（MDR）in tumors is a key reason for the failure of clinical chemotherapy and severely limits the expected efficacy of chemotherapeutic drugs. Traditional Chinese medicine（TCM）has a clear therapeutic value in reversing drug resistance，manifested in reducing resistance proteins，inhibiting mutant genes，and enhancing cellular sensitivity. The treatment of chemotherapy resistance in lung cancer can be approached based on the four pathological factors of "Phlegm，" "blood stasis，" "Toxin"，and "deficiency." At the microscopic level，Chinese medicine formulas and extracts can effectively regulate resistance proteins such as P－glycoprotein（P－gp），multidrug resistance－associated protein（MRP），and lung resistance－associated protein（LRP）；specific enzymes such as GST－π，ToPoⅡ，PKC；and the expression levels of apoptosis－related genes *Bax*，*Bcl－2*，and *p53*，thereby exerting therapeutic effects in reversing chemotherapy resistance. Future basic research on TCM in reversing drug resistance may focus on the "classical pathway"，"non－classical pathway"，and "apoptotic pathway"，designing resistance proteins，specific enzymes，and apoptosis genes as research targets，which could form a more comprehensive efficacy evaluation system. By exploring related signaling pathways along these three pathways，potential mechanisms for reversing drug resistance may be identified，aiming to reveal the objective molecular biological mechanisms of tumor multidrug resistance（MDR）.

Key words：lung cancer；multidrug resistance；chemotherapy；Phlegm；blood stasis；Toxin；deficiency

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（81973783）；北京中医药大学新教师启动基金项目（2022－JYB－XJSJJ－087）

多药耐药(multidrug resistance,MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性的同时,会对其他结构不同、作用机制相异的多种抗肿瘤药物也产生交叉耐药的广谱耐药现象[1-2]。在抗肿瘤临床实践中,化疗药物耐药性的出现,干扰了化疗方案的如期按量进行,严重影响了抗肿瘤治疗的预期效果,最终导致治疗失败。因此,如何有效克服化疗耐药,是临床工作亟待解决的关键问题。

医学界对肿瘤 MDR 的发生机制进行了深入探索,目前尚未达成明确共识,当前最为认可的是"经典途径""非经典途径"与"细胞凋亡途径"。其中,"经典途径"指由转运蛋白参与介导的 MDR,以 P-糖蛋白(permeability glycoprptein,P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated protein,MRP)与肺耐药相关蛋白(lung resistance associated protein,LRP)等为代表[3-4];"非经典途径"指由特异性酶参与介导的 MDR,以谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase,GST)、拓扑异构酶Ⅱ(topoisomerase Ⅱ,ToPoⅡ)与蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)等为代表[4-6];"细胞凋亡途径"指由凋亡基因参与介导的 MDR,包括促凋亡基因 Bax(Bcl-2 associated X protein)、p53 与抑凋亡基因 Bcl-2(B-cell lymphoma-2)等[7-8]。

尽管现代医学对肿瘤 MDR 的发生机制做出有意义的探索,但目前尚未有基于机制研发的有效方法,涉及逆转 MDR 的临床药物亦鲜有报道。在中西医结合抗肿瘤治疗中,采用中医辨证论治的方法,对肿瘤 MDR 进行临证思辨,收获较为可观的临床疗效。因此,从中医角度着眼,或可在肿瘤 MDR 的临证治疗中摸索出新的思路。在肺癌耐药的诊疗过程中,有学者主张从"痰"论治,认为痰邪是肺癌 MDR 的重要病因,提出"化痰散结法"为逆转耐药的基本治法[9];有学者提倡从"瘀"论治,强调"活血化瘀法"在逆转耐药方面拥有广阔的治疗前景[10];亦有学者提议从"虚""毒"论治,主张"正气亏虚,余毒未尽"为耐药形成的基本病机,提出"扶正解毒"应为治疗耐药的主要法则[11]。因此,本文拟基于"痰""瘀""毒""虚"4 个基本病因,以肺癌化疗耐药为切入点,探究现代中医学对 MDR 的临床及基础实验研究。通过汇总中医药干预耐药的临证理念,总结思辨共同点,探究中医学逆转肿瘤 MDR 的诊疗思路与方法,为中医药论治肺癌化疗耐药提供数据支持与客观依据。

1　中医学对肺癌化疗耐药的临床研究

在肺癌的临床诊疗中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)是最常见的病理类型;西医学针对 NSCLC 的标准化疗方案是以铂类药为基础的两药化疗方案,以紫杉醇+顺铂(Taxol+Cisplatin,TP 方案)、多西他赛+顺铂(Docetaxel+Cisplatin,DP 方案)、长春瑞滨+顺铂(Navelbine+Cisplatin,NP 方案)、吉西他滨+顺铂(Gemcitabine+Cisplatin,GP 方案)与培美曲塞+顺铂(Pemetrexed+Cisplatin,PC 方案)等为代表[12]。

杨婉露[13]以气血亏虚型 NSCLC 患者为研究对象,随机分成治疗组与对照组;两组均以 TP 方案(紫杉醇+顺铂)为基础化疗,治疗组兼予具有"益气补血"功效的扶正口服液,以治疗前后患者血清多药耐药相关蛋白 MRP 的浓度变化为耐药评价指标,研究发现,用药干预后治疗组的血清平均 MRP 含量明显低于对照组($P<0.05$),结果表明,扶正口服液在逆转化疗耐药方面具有积极作用,通过降低耐药蛋白 MRP 的表达发挥疗效。何卫国等[14]按照肺癌组织突变型 p53 蛋白的表达水平,将 NSCLC 受试者分为 p53 阳性型与 p53 阴性型;制定化疗策略为单纯化疗(GP 方案:吉西他滨+顺铂)与联合化疗(GP 方案+养阴解毒方);制定分组为 T1(p53 阳性型单纯化疗组)、T2(p53 阴性型单纯化疗组)、T3(p53 阳性型联合化疗组)及 T4(p53 阴性型联合化疗组);研究结果提示,在相同给药条件下,T1 较 T2、T3、T4 的肿瘤控制率与中位生存期均明显降低($P<0.05$),表明突变型 p53 蛋白是造成 NSCLC 化疗耐药、GP 方案疗效降低的关键因素;同时,T3 较 T1、T4、T2 均表现出肿瘤控制率升高与中位生存期延长的治疗优势($P<0.05$),表明养阴解毒方在逆转 GP 方案化疗耐药方面,具有肯定的治疗价值,其治疗靶点与突变型 p53 蛋白相关。王迎利等[15]通过检测化疗前后外周血淋巴细胞的药物敏感性评价化疗耐药性,将纳入的 NSCLC 患者分为对照组与试验组,对照组给予 NP 方案(长春瑞滨+顺铂)化疗,试验组在 NP 基础上联合艾易舒(斑蝥酸钠维生素 B6 注射液)治疗,结果表明,两组治疗前总敏感率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗后试验组总敏感率明显高于对照组($P<0.05$);艾易舒可有

效提高肿瘤细胞对 NP 方案的敏感性、降低耐药性，使 NP 方案获得更明显的抑瘤作用。洪专等[16]纳入外周血 P－gp 表达阳性的耐药型 NSCLC 患者 47 例，随机分为艾迪组（艾迪注射液＋NP 方案）与对照组（NP 方案）；研究发现，艾迪组的 P－gp 阴转率与好转率均高于对照组（$P<0.05$），P－gp 进展率则明显低于对照组（$P<0.05$），证实艾迪注射液可有效逆转 NSCLC 的肿瘤耐药性，其逆转耐药的作用靶点为 P－gp 蛋白，通过降低 P－gp 表达水平实现治疗目的。张书臣等[17]选择具有“化痰祛瘀、扶正解毒”功效的中成药乾坤胶囊配合化疗（环磷酰胺＋阿霉素＋顺铂）对 NSCLC 展开临床研究，以治疗前后的肺组织病理标本中 MRP、LRP 的表达水平为耐药评价指标，研究发现，中药联合化疗组治疗后 MPR、LRP 表达水平均较治疗前显著降低（$P<0.05$），而单纯化疗组治疗前后未表现出明显差异，结果提示，乾坤胶囊可有效对抗肺癌细胞对该化疗方案的耐药性，以负向调控耐药蛋白 MPR、LRP 的表达为干预机制。

综上，中医药在逆转耐药方面具有明确的治疗价值，表现为降低耐药蛋白、抑制突变基因及提高细胞敏感性等。张书臣等[17]研究涉及的乾坤胶囊兼具化痰、祛瘀、补虚、解毒功效，充分体现了立足于“痰”“瘀”“虚”“毒”论治化疗耐药的理念。扶正口服液以“益气养血、填精益髓”为主要功效[13]，笔者强调该方尤适用于晚期气血亏虚者，突出强调“虚”在耐药形成中的关键地位。何卫国等[14]自拟养肺解毒方以补益药与清热解毒药为核心组成。艾易舒主要含有中药斑蝥，文献提及斑蝥具有“散结消癥、破血逐瘀、攻毒蚀疮”的功效[15]。艾迪注射液由人参、黄芪、刺五加及斑蝥组成，具有“解毒、散瘀、扶正”的功效，故论治耐药的临证思维以“毒”“瘀”“虚”为基本要点。由此可知，各学者在临床治疗肺癌耐药时，多从“痰”“瘀”“毒”“虚”进行辨治与处方，或四法均具，或遴选一二，均收获较为满意的逆转耐药疗效。

2　中医学对肺癌化疗耐药的基础实验研究

2.1　中药复方逆转耐药的研究

2.1.1　从“痰”论治　石亚楠[18]选择具有燥湿化痰功效的二陈汤为基础方，设计体外实验探究其对人肺腺癌顺铂耐药型 A549 细胞（A549/DDP）多药耐药的影响，结果提示，二陈汤可有效降低耐药蛋白 P－gp、MRP1 的表达水平，通过干预“经典途径”发挥逆转顺铂耐药的治疗作用。蒋艳玲等[19]构建肺癌荷瘤模型小鼠，应用化痰消瘤方联合环磷酰胺干预后发现，瘤体组织中耐药蛋白 P－gp 的表达水平明显降低，较单用环磷酰胺表现出显著差异性（$P<0.01$）；提示化痰消瘤方具有确切的逆转耐药疗效，其作用机制可能通过抑制 P－gp 表达实现。贺雪黛[20]以“扶正化痰祛瘀”为处方原则，制备成复方中药并应用于人肺腺癌 A549 细胞（A549）荷瘤裸鼠，结果提示，与顺铂组相比，中药联合顺铂组的抑凋亡基因 Bcl－2 及突变型 p53 表达水平均降低，而促凋亡基因 Bax 的表达升高，表明复方中药以细胞凋亡为治疗靶点，通过调控凋亡基因表达、诱导细胞凋亡发挥作用。李元滨等[21]观察益气除痰方的抗耐药机制，设立耐顺铂的 A549/DDP 荷瘤裸鼠模型，应用中药联合顺铂干预后发现，益气除痰方具有显著的协同增效优势，可有效逆转顺铂的耐药性，使抗肿瘤疗效增加；还可上调 Bax 及下调 Bcl－2 的蛋白表达量，诱导 A549/DDP 细胞凋亡等方面。

2.1.2　从“瘀”论治　周燕萍等[22]设计体外实验探讨活血化瘀类含药血清对肺癌 A549 细胞的治疗机制，研究发现，活血化瘀类中药的抗肿瘤作用主要体现在诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖等方面，具体而言，活血化瘀类中药可促进 Bax 及野生型 p53 的表达，降低 Bcl－2 的表达，从而发挥促凋亡作用。姚成才等[23]选择破血消癥类中药莪术的提取物“榄香烯乳注射液”进行实验研究，发现其与顺铂联用可有效提高 A549/DDP 对顺铂的敏感性，促进耐药细胞凋亡，升高促凋亡蛋白表达，降低抗凋亡蛋白 Bcl－2 表达，揭示榄香烯乳注射液以激活凋亡途径发挥逆转耐药作用。同时，姚成才等[24]发现，榄香烯乳注射液对 A549/DDP 细胞膜耐药蛋白 P－gp 的表达亦具有直接调控作用，通过降低 P－gp 的表达水平，抑制其介导的化疗药物外排，增加耐药细胞内顺铂的积累含量，进而发挥逆转顺铂耐药的作用。曹勇等[25]基于补肾化瘀理论创立“补肾化瘀解毒方”，并制备成含药血清，分别干预 A549 及 A549/DDP 细胞后发现，含药血清可明显提高顺铂的细胞杀伤作用，且对 A549/DDP 更为明显；进一步针对 A549/DDP 研究发现，含药血清可显著抑制耐药蛋白 MRP 的表达，得出补肾化瘀解毒方逆转顺铂耐药

的机制可能与干预 MRP 相关。钟安朴[26]进一步研究发现，补肾化瘀解毒方可抑制特异性酶 GST 的表达，并提高 ToPo Ⅱ的含量及活性，从而揭示其逆转顺铂耐药的机制不仅与抑制 MRP 相关，还可通过调控特异性酶的表达，降低 GST 及提高 ToPo Ⅱ的含量发挥作用。

2.1.3　从“毒”论治　王羽超[27]开展消癌解毒方含药血清干预 A549 细胞的体外实验，研究发现，含药血清可浓度依赖性抑制 A549 细胞的活性及克隆形成能力，通过上调 Bax 表达及下调 Bcl－2 表达诱导细胞凋亡，同时发现，消癌解毒方的作用机制可能与干预丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）信号通路有关。冯觉平等[28]选择大毒之品砒霜的主要成分三氧化二砷（As_2O_3）为实验用药，探讨其逆转 A549/R 细胞对阿霉素的耐药性，结果提示，经 As_2O_3 干预后，A549/R 细胞内的阿霉素含量增加，且 GST 活性下降、*GST－π* mRNA（Glutathione－S－transferase－π）表达降低，表明 As_2O_3 可通过抑制特异性酶 GST 的表达逆转阿霉素的耐药性。吴广洲等[29]建立 A549/DDP 荷瘤裸鼠模型，基于耐药蛋白层面研究 As_2O_3 对顺铂的逆转耐药作用，实验结果提示，As_2O_3 可明显降低耐药蛋白 MRP 的表达水平，且与对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；而在 P－gp 及 LRP 表达方面，As_2O_3 未表现出明显的抑制作用（$P>0.05$）；表明 As_2O_3 的作用靶点局限于耐药蛋白 MRP，通过抑制 MRP 的表达实现逆转耐药的目的。张莹等[30]应用“解毒抗癌”功效的消岩汤作用于 A549/DDP 细胞，经给药干预后，多药耐药基因 *MDR1* mRNA 及其编码的 P－gp 蛋白表达水平均降低，提示消岩汤通过抑制耐药基因 MDR 与耐药蛋白 P－gp 实现逆转耐药作用。同时，张莹等[31]进一步研究发现，消岩汤对耐药蛋白 MRP 及 LRP 亦存在调控作用，表现为浓度依赖性抑制两者的蛋白及 mRNA 表达，通过两次实验研究证实，消岩汤具有逆转肺癌耐药的作用，以“经典途径”的耐药蛋白为靶点，通过抑制 P－gp、MRP 及 LRP 的表达发挥治疗作用。

2.1.4　从“虚”论治　董昀等[32]选择功善“补肾填精生髓”的七叶灵颗粒干预荷瘤裸鼠模型后发现，七叶灵颗粒联合紫杉醇组的 MRP 及 LRP 表达水平均降低，且差异具有统计学意义（$P<0.05$），提示肺癌细胞对紫杉醇的耐药性得到有效逆转，而七叶灵颗粒的逆转靶点为耐药蛋白 MRP 及 LRP。李璐璐等[33]采用补中益气汤含药血清处理 A549/DDP 细胞，与靶向敲除 *P－gp*、*LRP* 基因的 mRNA 沉默技术进行对比研究，结果提示，两组体现出相近的耐药蛋白抑制疗效，表明补中益气汤通过抑制 P－gp 及 LRP 实现逆转耐药的作用客观有效。唐莹等[34]应用转化生长因子 β1 诱导肺癌 A549 细胞上皮间质化，并制备补中益气汤含药血清给药干预，结果发现，含药血清可有效阻碍上皮间质化进程，同时降低 A549 细胞的 GST－π 表达水平，提示补中益气汤通过抑制特异性酶 GST－π 改善 A549 细胞耐药性的形成。唐莹等[35]进一步研究发现，补中益气汤含药血清可使耐药蛋白 MRP 表达降低，同时使 ToPo Ⅱ表达升高，揭示补中益气汤干预耐药的基本机制是以特异性酶 GST－π、ToPo Ⅱ及耐药蛋白 MRP 为靶点，阻碍 A549 细胞上皮间质化进程而逆转细胞耐药的形成。中药注射剂康莱特具有益气养阴的功效。吕品田等[36]观察康莱特对 A549 细胞多药耐药的逆转作用，结果发现，康莱特具有明显的细胞增殖抑制作用，且抑制作用呈剂量依赖性，微观研究表明，康莱特可有效抑制 MDR1、P－gp 及 Bcl－2 的表达，提高 Bax 的表达，通过抑制耐药基因及蛋白的表达与诱导细胞凋亡，实现多药耐药的逆转作用。

2.2　中药提取物逆转耐药的研究

2.2.1　干预“经典途径”：抑制耐药蛋白的表达　唐晓勇等[37]主张“痰邪”是导致多药耐药的核心病机，选择具有“化痰散结”功效的浙贝母提取物浙贝母碱进行实验研究，结果提示，浙贝母碱可有效逆转 A549/DDP 对顺铂的耐药性，表现为耐药蛋白 LRP 表达明显降低，为从“痰”论治耐药提供实验依据。来自化橘红、枳实、枳壳等化痰类中药的提取物柚皮苷对顺铂的耐药逆转作用呈剂量依赖性[38]，当柚皮苷给药浓度增加时，其与顺铂联用对 A549/DDP 细胞的抑制性亦增强，表现为 P－gp、MRP 的表达水平持续性降低，且与单用顺铂比较呈现显著差异（$P<0.05$），提示柚皮苷逆转耐药的治疗靶点为耐药蛋白 P－gp、MRP。雷公藤功善“活血通络、杀虫解毒”。王中华[39]采用雷公藤的提取物雷公藤甲素干预耐顺铂的肺癌 A549 细胞（A549/DDP），结果发现，雷公藤甲素可负向调控多药耐药基因 MDR1 的生物活性，表现为降低由其编码的耐药蛋白 P－gp 及 LRP 的表达水平，使 A549/DDP 细胞对顺铂的药

物敏感性增加，从而有效逆转顺铂的多药耐药性。由大黄、虎杖等“凉血解毒、散瘀通经”中药提纯获得的大黄酸具有良好的逆转耐药作用，研究发现，大黄酸可有效增加顺铂对 A549/DDP 细胞的增殖抑制作用，并下调耐药蛋白 P－gp 及 MRP 的表达含量，进而实现逆转耐药的治疗目的[40]。徐萌等[41]选择耐阿霉素的肺癌细胞株，与功善“清热燥湿解毒”的汉防己提取物汉防己甲素进行细胞实验，结果发现，汉防己甲素可有效降低细胞株对阿霉素的耐药指数，促进耐药细胞凋亡，且可显著抑制耐药蛋白 MRP 的表达水平，其逆转耐药的机制可能与抑制耐药蛋白表达及促进细胞凋亡有关。

2.2.2　干预“非经典途径”：调控特异性酶的含量　钱钧强等[42]选择温中除痰之荜茇的提取物荜茇酰胺为实验用药，探究其逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性，研究结果提示，荜茇酰胺可显著提高 A549/DDP 的化疗敏感性，使顺铂的细胞毒性作用增强，同时，特异性酶 GST－π、ToPoⅡ及 PKC 的表达均降低，提示荜茇酰胺逆转顺铂耐药的机制可能与其有效抑制 GST－π 介导的细胞解毒以及 ToPoⅡ介导的 DNA 修复相关。莪术功善破血消癥，姚成才[43]开展莪术提取物 β－榄香烯干预 A549/DDP 细胞的实验研究，发现 β－榄香烯可有效逆转 A549/DDP 对顺铂的耐药性，其作用机制可能与 β－榄香烯有效降低细胞内谷胱甘肽 GSH 的含量，进而导致细胞线粒体膜损伤、通透性增加相关。何欣等[44]将耐阿霉素的 Lewis 肺癌细胞接种于小鼠皮下，建立获得性多药耐药荷瘤小鼠模型，应用血分要药丹参的提取物丹参酮ⅡA 联合环磷酰胺进行腹腔注射后发现，丹参酮ⅡA 可显著提高环磷酰胺的肿瘤杀伤作用，表现为肺癌细胞凋亡率提高，而 ToPoⅡ及 P－gp 表达降低，且明显优于单用环磷酰胺（$P<0.01$），表明丹参酮ⅡA 对获得性多药耐药具有逆转作用，其作用靶点不只局限于 P－gp，还与特异性酶 ToPoⅡ密切相关。张敬一等[45]设计小鼠 Lewis 肺癌模型，选择“益气健脾补肾”的刺五加及环磷酰胺为基础用药，研究发现，刺五加单用或联合环磷酰胺均体现出显著的抗肿瘤作用，可使平均瘤质量降低、抑瘤率升高，同时使血浆、瘤体组织及肺组织的 GST 表达水平降低，表明刺五加可有效抑制肺癌的侵袭转移，与环磷酰胺联用具有协同增效作用，而特异性酶 GST 即刺五加发挥治疗作用的靶点之一。

2.2.3　干预“细胞凋亡途径”：诱导肿瘤细胞的凋亡　崔美英等[38]研究发现，源于化橘红、枳实等化痰药的提取物柚皮苷逆转顺铂耐药的机制不仅与干预耐药蛋白相关，还与激活细胞凋亡关系密切，柚皮苷单用或与顺铂联用均可显著促进 A549/DDP 细胞凋亡，通过上调 Bax 与下调 Bcl－2 的表达水平，提高 Bax/Bcl－2 的表达比例，发挥诱导细胞凋亡作用。许露等[46]选择攻毒蚀疮的藤黄为研究对象，探讨藤黄提取物藤黄酸的凋亡调控作用，结果提示，藤黄酸增强顺铂介导的细胞凋亡以凋亡基因 Bax、Bcl－2 及 p53 为作用靶点，通过促进 Bax 表达，抑制 Bcl－2 及突变型 p53 表达提高凋亡敏感性，进而促进 A549/DDP 细胞的早期凋亡、晚期凋亡与 G2/M 期停滞。血分要药丹参功善“活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈”。王江峰等[47]选择丹参提取物丹参酮ⅡA 诱导人小细胞肺癌 H446 细胞的凋亡，研究发现，丹参酮ⅡA 通过调控 Bax/Bcl－2 表达比例发挥促凋亡作用，且呈浓度依赖性，具体而言，高浓度丹参酮ⅡA 促凋亡效应会显著增强，在基因及蛋白层面均表现为 Bax 表达水平提高、Bcl－2 水平降低。赵若琳等[48]研究发现，具有“祛痰、排脓”功效的桔梗，其提取物桔梗皂苷－D 可通过激活线粒体途径诱导 A549/DDP 的细胞凋亡与周期阻滞，进而实现逆转顺铂耐药作用，表现为通过上调 Bax 与下调 Bcl－2 表达水平促进细胞凋亡，并且通过调控细胞周期相关蛋白导致 A549/DDP 细胞 G2/M 周期阻滞。蔡霄月等[49]选择紫杉醇耐药肺癌细胞 A549/Taxol 为研究对象，应用“益气养精、清热解毒”的七叶灵方含药血清干预后发现，紫杉醇对耐药细胞的增殖抑制及细胞凋亡作用均显著提高，微观表现为凋亡基因 Bax 表达增加与 Bcl－2 表达降低，且与单用紫杉醇组相比，差异有统计学意义（$P<0.05$），提示七叶灵方可能通过诱导细胞凋亡，实现逆转紫杉醇耐药的治疗作用。

3　讨论

肿瘤化疗药物的多药耐药，是现代医学面临的新问题与新挑战，如何有效逆转耐药，对提高临床诊疗效果、改善肿瘤患者远近期预后，均具有重要意义。截至目前，现代医学尚未有不良反应小、疗效佳的逆转耐药药物的相关报道，多数研究仍处于临床

前期研究状态，与临床应用仍存在一定距离。在中西医结合抗肿瘤的临床实践中，中医药在提高化疗疗效、促进患者获益方面体现了较好的应用价值，从中医角度出发，或可探寻逆转化疗耐药的新方法。本文通过梳理汇总当前中医药干预肺癌化疗耐药的临床及基础实验研究，总结中医学者的研究共识，基于“痰”“瘀”“毒”“虚”4 个病理因素进行肺癌化疗耐药的辨治，均收获较为满意的逆转耐药疗效，微观表现为中医药复方及提取物可有效调控耐药蛋白 LRP、MRP、P－gp，特异性酶 GST－π、ToPo Ⅱ、PKC，以及凋亡基因 *Bax*、*Bcl－2*、*p53* 的表达水平，发挥逆转化疗耐药的治疗作用。

总结中医学者的用药思维与辨治思路，对未来临床实践具有如下启示：在中西医结合抗肿瘤治疗中，立足于“痰”“瘀”“毒”“虚”，进行遣药组方与灵活辨治，可收获较为满意的治疗作用，对防治化疗方案的耐药、促进化疗药物如期按量进行，具有正向调控作用。同时，对未来科研实验亦有一定启示：在中医药逆转耐药的基础实验研究中，从“经典途径”“非经典途径”与“细胞凋亡途径”出发，设计耐药蛋白、特异性酶及凋亡基因为研究靶点，或可成为较全面的疗效评价体系。基于 3 条途径深入探究相关信号通路，寻找逆转耐药的更深入的潜在机制，以期揭示肿瘤 MDR 的客观分子生物学机制具有重要意义。

参考文献：

[1]李琦，隋华，刘宣，等. 健脾解毒方介导 JNK/SAPK 信号通路调控人结肠癌细胞多药耐药[J]. 中华中医药杂志，2012，27(3)：731－735.

[2]ZHOU L，WANG H，LI Y P. Stimuli－responsive nanomedicines for overcoming cancer multidrug resistance[J]. Theranostics，2018，8(4)：1059－1074.

[3]WAGHRAY D，ZHANG Q H. Inhibit or evade multidrug resistance P－glycoprotein in cancer treatment[J]. J Med Chem，2018，61(12)：5108－5121.

[4]李雪甫，王永实. 肿瘤的多药耐药研究进展[J]. 淮海医药，2013，31(1)：90－91.

[5]CHHABRA A，VERMA A，MEHTA K. Tissue transglutaminase promotes or suppresses tumors depending on cell context[J]. Anticancer Res，2009，29(6)：1909－1919.

[6]SCHINDLBECK C，MAYR D，OLIVIER C，et al. Topoisomerase Ⅱα expression rather than gene amplification predicts responsiveness of adjuvant anthracycline－based chemotherapy in women with primary breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2010，136(7)：1029－1037.

[7]KROEMER G，GALLUZZI L，VANDENABEELE P，et al. Classification of cell death：recommen－dations of the Nomenclature Committee on cell death 2009[J]. Cell Death Differ，2009，16(1)：3－11.

[8]HUNG J Y，HSU Y L，KO Y C，et al. Didymin，a dietary flavonoid glycoside from Citrus fruits，induces Fas－mediated apoptotic pathway in human non－small－cell lung cancer cells in vitro and in vivo[J]. Lung Cancer，2010，68(3)：366－374.

[9]唐晓勇. 浙贝母碱逆转肺癌 A549/DDP 细胞株多药耐药及其机理研究[D]. 济南：山东中医药大学，2012.

[10]朱怡陈，许学芬，李伟. 活血化瘀法与肿瘤治疗研究进展[J]. 亚太传统医药，2019，15(5)：182－185.

[11]刘浩. 扶正解毒法改善肺癌分子靶向治疗获得性耐药[J]. 中华中医药学刊，2016，34(7)：1563－1565.

[12]石远凯，孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2023：399.

[13]杨婉露. 扶正口服液联合化疗治疗气血亏虚型ⅢB－Ⅳ期非小细胞肺癌的临床研究[D]. 长沙：湖南中医药大学，2017.

[14]何卫国，马军，张梅春，等. P53 表达预测非小细胞肺癌化疗的耐药性及养肺解毒方的干预治疗[J]. 中华生物医学工程杂志，2010(3)：210－213.

[15]王迎利，王丽萍，李晓凤，等. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液对改善非小细胞肺癌多药耐药研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2013，19(9)：1088－1089.

[16]洪专，潘良熹，陈嘉，等. 艾迪联合 NP 治疗 P－gp 表达阳性的耐药非小细胞肺癌[J]. 实用临床医药杂志，2005，9(11)：30－33.

[17]张书臣，张翠卿，周凤伟，等. 乾坤胶囊对中晚期非小细胞肺癌化疗的增效减毒机制研究[J]. 河北中医，2010，32(10)：1448－1450，1461.

[18]石亚楠. 二陈汤通过 JNK 信号通路干预非小细胞肺癌多药耐药的研究[D]. 北京：北京中医药大学，2019.

[19]蒋艳玲，索丹风，孙宏新. 化痰消瘤方对 lewis 肺癌荷瘤小鼠瘤组织中 P－gp、GSH 表达的影响[J]. 中医学报，2017，32(7)：1134－1136.

[20]贺雪黛. 扶正化痰祛瘀法联合化疗治疗中晚期肺腺癌的临床和实验研究[D]. 南京：南京中医药大学，2017.

[21]李元滨，林丽珠，王超，等. 益气除痰方联合顺铂对肺癌耐药皮下移植瘤生长及 Bax、Bcl－2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2019，34(2)：755－758.

[22]周燕萍，杨航，关江峰，等. 清热解毒类与活血化瘀类中药对肺癌 A549 细胞增殖抑制的机制研究[J]. 光明中

医,2013,28(10):2033 - 2036.
[23]姚成才,涂远荣,杜好信,等. 榄香烯乳逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药性及可能作用机制的研究[J]. 肿瘤,2013,33(12):1061 - 1068.
[24]姚成才,涂远荣,杜好信,等. 榄香烯乳剂对肺癌 A549/DDP 细胞株耐药逆转作用及其机制[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(12):2670 - 2673.
[25]曹勇,李亮,钟安朴,等. 补肾化瘀解毒方药物血清对肺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转及 MRP 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2008,24(3):591 - 593.
[26]钟安朴. 补肾化瘀解毒复方对肺癌耐药逆转作用及机理研究[D]. 广州:暨南大学,2006.
[27]王羽超. 消癌解毒方联合 AP 方案化疗治疗无驱动基因的晚期肺腺癌的临床及机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
[28]冯觉平,孔庆志,黄涛,等. 三氧化二砷逆转人肺腺癌 A549/R 细胞耐药及对 GSTs 表达的影响[J]. 肿瘤防治研究,2005,32(8):493 - 495.
[29]吴广洲,沈振亚,刘国锋,等. 三氧化二砷对人肺腺癌细胞 A549/DDP 裸鼠体内的多药耐药逆转作用[J]. 苏州大学学报:医学版,2011,31(1):79 - 83.
[30]张莹,贾英杰,李小江,等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药基因调控作用的研究[J]. 药物评价研究,2014,37(6):507 - 510.
[31]张莹,贾英杰,李小江,等. 消岩汤对耐顺铂人肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药相关蛋白的调控作用[J]. 中草药,2017,48(13):2717 - 2721.
[32]董昀,张铭,沙慧芳,等. 中药七叶灵颗粒逆转肺腺癌细胞耐药机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(5):678 - 682.
[33]李璐璐,于丹,王莹,等. 补中益气汤含药血清对 A549/DDP 细胞药物泵 P - gp 及 LRP 蛋白表达的影响[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2014,35(1):50 - 55.
[34]唐莹,郭倩,于宁,等. 补中益气汤含药血清对 TGF - β1 介导的 A549 细胞中 Vimentin 及 GST - π 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1737 - 1740.
[35]唐莹. 补中益气汤含药血清干预 A549 细胞上皮间质转化改善细胞耐药性的研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2017.
[36]吕品田,萧娟,周坤,等. 薏苡仁注射液对肺腺癌细胞多药耐药性逆转作用的机制研究[J]. 中国全科医学,2010,13(26):2956 - 2958.
[37]唐晓勇,唐迎雪,许鹏,等. 浙贝母碱对 A549/顺铂耐药肺癌细胞株核苷酸 ERCC1 基因及 LRP 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(12):1490 - 1494.
[38]崔美英,贺红柳,李盼,等. 柚皮苷对人肺癌顺铂耐药株 A549/DDP 细胞的逆转作用[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(3):466 - 472.
[39]王中华. 雷公藤甲素对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用及机制[J]. 中国现代应用药学,2014,31(1):26 - 31.
[40]陈奕芝,刘锦新,谭烁,等. 大黄酸对耐顺铂 A549/cDDP 细胞株的耐药逆转作用及机制研究[J]. 热带医学杂志,2013,13(10):1218 - 1220,1230.
[41]徐萌,周蓓. 汉防己甲素逆转肺癌化疗耐药和凋亡抗性的实验研究[J]. 新中医,2006,38(6):90 - 91.
[42]钱钧强,孙蓓,房志仲. 荜茇酰胺对人肺癌 A549/DDP 细胞耐药性的逆转作用[J]. 中国药房,2014,25(47):4433 - 4436.
[43]姚成才. β - 榄香烯逆转人肺腺癌 A549/DDP 细胞株的耐药性及可能机制的初步探讨[D]. 福州:福建医科大学,2014.
[44]何欣,曾柏荣,刘华. 丹参酮ⅡA 对小鼠 Lewis 肺癌获得性多药耐药及相关酶系影响的实验研究[J]. 中医药导报,2010,16(9):89 - 91.
[45]张敬一,许顺江,杨慧敏,等. 刺五加抗癌作用的实验研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2004,18(6):422 - 427.
[46]许露,朱晓莉,王欢,等. 藤黄酸对顺铂诱导 A549/DDP 细胞凋亡的增敏作用[J]. 东南大学学报:医学版,2019,38(3):438 - 444.
[47]王江峰,陈晟. 丹参酮ⅡA 诱导人小细胞肺癌细胞凋亡及其分子机制[J]. 医学研究杂志,2017,46(10):84 - 87.
[48]赵若琳,周坤福,张旭,等. 桔梗皂苷 - D 诱导肺腺癌 A549 和 A549/DDP 细胞凋亡和周期阻滞[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(8):1484 - 1489,1603.
[49]蔡霄月,杨晓华,张洲姬,等. 七叶灵方对紫杉醇耐药肺癌细胞 A549/Taxol 增殖和凋亡的影响[J]. 上海中医药大学学报,2020,34(2):41 - 47.

收稿日期:2025 - 06 - 17

作者简介:李志明(1991 -),男,山西忻州人,医学博士,主治医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。
通信作者:王爱丽(1985 -),女,甘肃白银人,医学硕士,主治医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E - mail:wal444915604@126.com

编辑:纪彬