肺瘤消积方调控肿瘤相关巨噬细胞 SYK/FcγR 信号通路抑制非小细胞肺癌*

赵宝震[1]，王振强[1,2✉]，陈晶晶[2]，张庆江[2]

1. 河北中医药大学研究生学院，河北 石家庄 050000；2. 河北省沧州中西医结合医院，河北 沧州 061000

摘要：目的：借助网络药理学和生物信息学方法筛选肺瘤消积方干预非小细胞肺癌（non－small cell lung cancer，NSCLC）的潜在作用靶点及关键信号通路，并通过体外细胞实验验证其通过调控肿瘤相关巨噬细胞（tumor－associated macrophages，TAMs）内 SYK/FcγR 信号通路，抑制 NSCLC 进展的机制。方法：（1）网络药理学与生物信息学分析：通过 TCMSP 数据库筛选肺瘤消积方所含中药的活性成分，结合 DrugBank 数据库获得其作用靶点；从 GEO 数据库下载 NSCLC 数据集 GSE18842，采用 DESeq2 R 包筛选差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），将药物靶点与 DEGs 取交集后进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。（2）体外实验验证：将人单核巨噬细胞（THP－1）与人 NSCLC 细胞（A549）非接触式共培养，建立体外 NSCLC 微环境模型。将共培养细胞分为对照组（NC 组）、肺瘤消积方组、NC＋HSF1 抑制剂组、肺瘤消积方＋HSF1 抑制剂组。采用 Western blot 检测各组 THP－1 细胞中 P22、P47、HSF1、PU.1、SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平，免疫荧光染色法检测 HSF1、PU.1 相对荧光强度，荧光微球吞噬实验检测 THP－1 细胞的吞噬能力。结果：（1）网络药理学与生物信息学分析共筛选出肺瘤消积方 25 个活性成分、22 个潜在靶点，GSE18842 数据集共获得 21 655 个 DEGs，药物－疾病共有交集靶点 6 个；KEGG 通路富集分析显示交集靶点显著富集于 Fc epsilon RI、NF－κB、B 细胞受体、FcγR 介导的吞噬等信号通路。（2）体外实验：与 NC 组比较，NC＋HSF1 抑制剂组细胞 HSF1、PU.1、SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平降低（$P<0.05$），HSF1、PU.1 相对荧光强度降低（$P<0.01$），荧光微球数量减少（$P<0.01$）。与肺瘤消积方组比较，肺瘤消积方＋HSF1 抑制剂组细胞 HSF1、PU.1、SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平降低（$P<0.01$），HSF1、PU.1 相对荧光强度降低（$P<0.01$），荧光微球数量减少（$P<0.01$）。结论：肺瘤消积方可能通过促进 TAMs 内 SYK/FcγR 介导的对 NSCLC 细胞的吞噬作用抑制肿瘤进展。

关键词：肺瘤消积方；非小细胞肺癌；SYK/FcγR 信号通路；肿瘤相关巨噬细胞

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.09.306

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)09－2003－09

Feiliu Xiaoji Formula Regulating Tumor－Associated Macrophage SYK/FcγR Signaling Pathway to Inhibit Non－Small Cell Lung Cancer Progression

ZHAO Baozhen[1]，WANG Zhenqiang[1,2]，CHEN Jingjing[2]，ZHANG Qingjiang[2]

1. Graduate School，Hebei University of Chinese Medicine，Shijiazhuang Hebei China 050000；2. Cangzhou Hospital of Integrative Medicine of Hebei，Cangzhou Hebei China 061000

Abstract：Objective：By using network pharmacology and bioinformatics to identify potential targets and key signaling pathways of Feiliu Xiaoji Formula in treating non－small cell lung cancer（NSCLC），and to verify through in vitro cell experiments how it inhibits NSCLC progression by regulating the SYK/FcγR signaling pathway in tumor－associated macrophages（TAMs）. Methods：（1）Network phar-

* **基金项目**：河北省中医药管理局科研计划项目（2019271）

作者简介：赵宝震（1998－），男，河北沧州人，医学硕士，研究方向：中医肿瘤。

✉ **通信作者**：王振强，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：中医肿瘤、脾胃病。E－mail：888zhongyi@sina.com

macology and bioinformatics analysis: Active components of the herbs in Feiliu Xiaoji Formula were screened from the TCMSP database, and their targets were obtained via the DrugBank database. NSCLC dataset GSE18842 was downloaded from the GEO database, and differentially expressed genes (DEGs) were screened using the DESeq2 R package. The intersection of drug targets and DEGs was subjected to KEGG pathway enrichment analysis. (2) In vitro experimental validation: Human monocyte - derived macrophages (THP - 1) were co - cultured non - contact with human NSCLC cells (A549) to establish an in vitro NSCLC microenvironment model. The co - cultured cells were divided into control group (NC), Feiliu Xiaoji Formula group, NC HSF1 inhibitor group, and Feiliu Xiaoji Formula with HSF1 inhibitor group. Western blot was used to detect the expression levels of P22, P47, HSF1, PU. 1, SYK, Dectin - 1, and FCγRI proteins in THP - 1 cells. Immunofluorescence staining measured the relative fluorescence intensity of HSF1 and PU. 1, and a fluorescent microsphere phagocytosis assay evaluated the phagocytic ability of THP - 1 cells. Results: (1) Network pharmacology and bioinformatics analysis identified 25 active components and 22 potential targets of the Lung Tumor Reducing Formula. From the GSE18842 dataset, 21,655 DEGs were obtained, and there were 6 intersecting targets between the drug and disease. KEGG pathway enrichment analysis showed that these intersecting targets were significantly enriched in Fc epsilon RI, NF - κB, B cell receptor, and FcγR - mediated phagocytosis signaling pathways. (2) In vitro experiments: Compared with the NC group, in the NC HSF1 inhibitor group, the protein expression levels of HSF1, PU. 1, SYK, Dectin - 1, and FCγRI were reduced ($P < 0.05$), the relative fluorescence intensity of HSF1 and PU. 1 decreased ($P < 0.01$), and the number of fluorescent microspheres was lower ($P < 0.01$). Compared with the Lung Tumor Reducing Formula group, in the formula HSF1 inhibitor group, the protein expression levels of HSF1, PU. 1, SYK, Dectin - 1, and FCγRI were reduced ($P < 0.01$), HSF1 and PU. 1 relative fluorescence intensity decreased ($P < 0.01$), and there were fewer fluorescent microspheres ($P < 0.01$). Conclusion: Feiliu Xiaoji Formula might inhibit tumor progression by promoting SYK/FcγR - mediated phagocytosis of NSCLC cells by TAMs.

Key words: Feiliu Xiaoji Formula; non - small cell lung cancer; SYK/FcγR signaling pathway; tumor - associated macrophages

非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)是原发性肺癌的主要形式,是全球癌症相关死亡的常见原因,其高发病率和高病死率堪称恶性肿瘤之首[1]。晚期患者常表现为咳嗽、胸部疼痛、呼吸困难以及肢体困倦等症状。肺癌患者的 5 年生存率较低,约 70% 的新诊患者出现局部晚期或转移性病变,需要接受全身化疗[2]。常规化疗虽能缓解临床症状,但长期使用易导致肿瘤耐药和严重的不良反应,降低临床获益。基于循证医学理念的临床试验已证实,中医药在延缓肺癌复发和调节机体免疫功能方面具有积极作用[3-4]。

NSCLC 可归属于中医“肺岩”“肺积”等范畴[5]。《难经》记载:“肺之积,名曰息贲……久不已,令人洒淅寒热,喘咳,发肺壅。”其病机主要为肺气郁结、肺失宣降,致使气滞血瘀、津液不布、痰瘀毒热互结,日久积于肺络而成癥积[6]。肺瘤消积方为王振强教授的临床经验方,根据中医辨证论治理论,针对 NSCLC 核心病机创制。该方由瓜蒌、法半夏、浙贝母、生薏苡仁、姜黄、猫爪草、蜂房、莪术、红景天、红豆杉组成,攻补兼施,化痰祛瘀兼以扶正,主要用于治疗因痰浊和瘀血所致的各种症状[7]。

巨噬细胞是人体抵御病原体入侵的第一道防线,可内化大颗粒微生物并产生杀微生物活性氧(reactive oxygen species, ROS)[8-9]。研究表明,肿瘤相关巨噬细胞(tumor - associated macrophages, TAMs)是肿瘤相关微环境的重要组成部分,在 NSCLC 肿瘤进展、血管生成及远处转移中具有重要作用,是影响患者预后的关键因素。巨噬细胞可分为 M1(经典活化)和 M2(替代活化)两种亚型:M1 型 TAMs 由脂蛋白、细胞因子(如干扰素)和肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α, TNF - α)等诱导激活,主要发挥抗肿瘤、促进免疫的作用;M2 型 TAMs 由巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony - stimulating factor, M - CSF)、白细胞介素、转化生长因子 - β(transforming growth factor - β, TGF - β)等诱导激活,在促进肿瘤生成与免疫抑制中发挥作用[10-12]。

脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)和 Fcγ 受体(Fc gamma receptor, FcγR)是 TAMs 中两个重要的信号分子,参与调控 TAMs 的吞噬功能[13]。SYK/FcγR 信号通路激活后能显著增强 TAMs 对肿瘤细胞的吞噬能力,进而影响肿瘤的发生发展与转移过程[14]。基于此,本研究假设肺瘤消积方可能通过调控 SYK/FcγR 信号通路促进 TAMs 对 NSCLC 细胞的吞噬作用而抑制其进展,并通过体外实验加以验证,以期为中医药靶向 TAMs 抗 NSCLC 提供科学依据。

1　材料

1.1　细胞　人单核细胞白血病细胞 THP - 1 和人

NSCLC 细胞 A549，均购自中国科学院上海细胞库，编号：SCSP－567，SCSP－503。

1.2　动物　SPF 级雌性 SD 大鼠 10 只，6～8 周龄，体质量 140～160 g，购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司，动物生产许可证号：SCXK（豫）2023－005。大鼠饲养于温度 20～26 ℃、湿度 40%～70% 的环境，自由进食和饮水。动物实验经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审核批准，伦理审批号：2024012311。

1.3　试剂与仪器　RIPA 裂解液（江苏碧云天生物科技有限公司，货号：P0013K）；基质胶（美国 Biocoat 公司，货号：354234）；Transwell 小室（美国 Corning 公司，货号：3450）；胎牛血清（Gemini 公司，货号：A58G00J）；RPMI－1640 培养基（武汉普诺赛生命科技有限公司，货号：PM150110）；HSF1 抗体、SYK 抗体、Dectin－1 抗体（美国 Abcam 公司，货号：ab105086、ab3993、ab140039）；倒置荧光显微镜（日本 OLYMPUS，型号：IX71）。

2　方法

2.1　生物信息学和网络药理学分析　通过 TCMSP 数据库检索瓜蒌、法半夏、浙贝母、生薏苡仁、姜黄、猫爪草、蜂房、莪术、红景天、红豆杉的活性成分，筛选条件为口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30% 且类药性（drug－likeness，DL）≥0.18。在 DrugBank 数据库中检索各活性成分的靶标蛋白，并通过 UniProt 数据库校准蛋白名与对应基因名。

从 GEO 数据库中选取 NSCLC 相关数据集 GSE18842，纳入标准为样本量不少于 50，包含正常肺组织与肺癌组织的基因表达数据。RNA 测序数据采用 $\log_2$ 转换进行标准化，芯片数据使用 RMA 算法进行背景校正、归一化和多重探针平均处理；处理后的数据采用 ComBat 方法进行批次效应矫正。采用 DESeq2 R 包进行差异表达分析，以 $|\log_2 FC| > 1$ 且校正后 $P < 0.05$ 为标准筛选差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），采用 *Benjamini－Hochberg* 法对 P 值进行多重假设检验校正。将 DEGs 与药物靶基因取交集，交集基因通过 ClusterProfiler R 包进行基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。GO 分析包括细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）和生物过程（biological process，BP）。

2.2　肺瘤消积方含药血清制备　肺瘤消积方由瓜蒌 12 g，法半夏 10 g，浙贝母 15 g，生薏苡仁 20 g，姜黄 10 g，猫爪草 15 g，蜂房 6 g，莪术 8 g，红景天 10 g，红豆杉 10 g 组成。10 只雌性 SD 大鼠适应性饲养 7 d 后，随机分为肺瘤消积方组和对照组，每组 5 只。肺瘤消积方的灌胃剂量为 1.69 g·kg^{-1}，对照组给予生理盐水灌胃（10 mL·kg^{-1}），每日 1 次，连续 7 d。末次灌胃 2 h 后，用异氟烷麻醉大鼠，腹主动脉采血，常温静置 2～4 h，3 000 r·min^{-1}离心 15 min，取上层血清 56 ℃灭活 30 min，0.22 μm 除菌滤膜过滤后于－80 ℃冰箱冻存。

2.3　细胞培养　将 THP－1 和 A549 细胞分别接种于培养皿中，用含 10% 胎牛血清的 RPMI－1640 完全培养基，于 37 ℃、5% CO_2 无菌培养箱中培养。待细胞密度达 80% 左右时，吸去原培养基，PBS 清洗 2 次；每皿加入 1 mL 胰酶进行消化，加入 2 mL 完全培养基终止消化；用移液器吹打后移入 15 mL 离心管，5 000 r·min^{-1}离心 5 min；弃上清，加入 2 mL 完全培养基重悬，接种于新培养皿中，每皿补充 6 mL 完全培养基，混匀后置于培养箱中继续培养。

2.4　共培养模型构建与分组　将 THP－1 细胞置于上室，A549 细胞置于下室，在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中，于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。取对数生长期 A549 细胞，以 2×10^5 mL^{-1}的密度接种于 6 孔板，培养 24 h 后将 0.4 μm Transwell 小室加入等量未刺激的 THP－1 细胞，共培养 48 h。共培养结束后，在低氧低血清环境下继续培养，分为 4 组：对照组（NC 组）：仅加入完全培养基；肺瘤消积方组：在培养基中添加 10% 肺瘤消积方含药血清；NC＋HSF1 抑制剂组：在培养基中添加 5 μmol·L^{-1} KRIBB11（HSF1 抑制剂）；肺瘤消积方＋HSF1 抑制剂组：在培养基中添加 10% 肺瘤消积方含药血清和 5 μmol·L^{-1} KRIBB11。各组继续培养 48 h 后收集细胞用于后续检测。

2.5　Western blot 检测　采用 RIPA 裂解液分别提取各组 THP－1 细胞总蛋白，BCA 蛋白检测试剂盒进行蛋白浓度测定。蛋白质经 8%～12% SDS－PAGE 凝胶电泳分离，并转移至 PVDF 膜上。5% 脱脂牛奶（TBST 配制）室温封闭 1 h，加入一抗（P22、P47、HSF1、PU.1、FCγRI、SYK、Dectin－1）4 ℃孵育过夜，加入二抗室温孵育 2 h，并用增强化学发光法显现蛋白条带。以 GAPDH 为内参蛋白，使用 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值。

2.6　免疫荧光染色　4% 多聚甲醛室温固定 THP－1

细胞 10 min，PBS 洗涤 3 次；1% Triton X－100 通透 10 min，PBS 洗涤 3 次；加入 HSF1、PU. 1 一抗，4 ℃孵育过夜，PBS 洗涤 3 次；加入二抗室温避光孵育 1.5 h，PBS 洗涤 3 次；加入含 DAPI 的抗荧光淬灭封片剂封片，在荧光显微镜下观察并拍照。

2.7　荧光微球吞噬实验　将各组 THP－1 细胞与 10 μm YG 荧光微球乳胶珠于 2.1% 牛血清白蛋白中共孵育 24 h（4.55×10^6 mL^{-1} 珠子）。孵育结束后，以 PBS 充分洗涤，2% 多聚甲醛固定；DAPI 和 1，1′－二十八烷基－3，3，3′，3′－四甲基吲哚羰花青（用于细胞膜）复染。载玻片以 Vectashield（Vector Laboratories）抗荧光淬灭封片剂封片后，于荧光显微镜下捕获图像，计数珠子和细胞核数量。

2.8　统计学方法　采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据服从正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 t 检验；若数据不服从正态分布，采用非参数检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

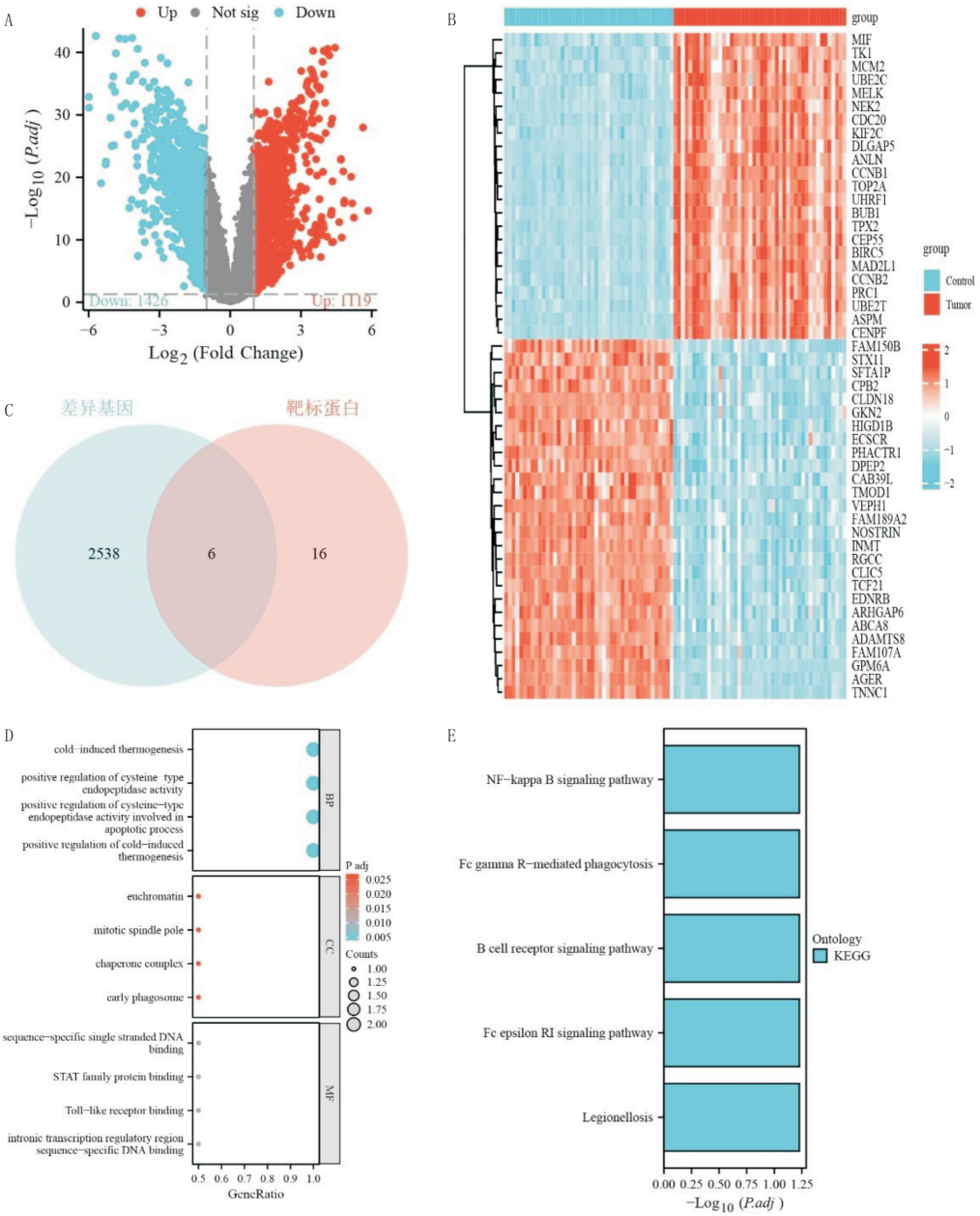
3　结果

3.1　生物信息学和网络药理学分析结果　通过 TCMSP 数据库共筛选出肺瘤消积方 25 个活性成分（表 1），在 DrugBank 数据库中检索得到 22 个靶标蛋白。GSE18842 数据集共包含 45 个正常样本和 46 个肿瘤样本。通过 DESeq2 分析共筛选出 2 545 个 DEGs，其中上调基因 1 119 个，下调基因 1 426 个。DEGs 与药物靶标蛋白取交集，获得 6 个交叉基因，见图 1A—C。

GO 分析显示，生物过程主要包括 cold－induced thermogenesis、positive regulation of cysteine－type endopeptidase activity involved in apoptotic process、positive regulation of cold－induced thermogenesis 等。KEGG 通路主要包括 Fc epsilon RI signaling pathway、NF－kappa B signaling pathway、B cell receptor signaling pathway、Fc gamma R－mediated phagocytosis 等，见图 1D—E。

表 1　肺瘤消积方活性成分

中药	MOL ID	活性成分	OB/%	DL
瓜蒌	MOL001494	Mandenol	41.99	0.19
浙贝母	MOL001004	Pelargonidin	37.98	0.21
	MOL000358	Beta－sitosterol	36.91	0.75
	MOL004440	Peimisine	57.40	0.80
	MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.19
	MOL004444	Ziebeimine	64.24	0.70
	MOL004446	6－Methoxyl－2－acetyl－3－methyl－1，4－naphthoquinone－8－O－beta－D－glucopyranoside	33.30	0.57
姜黄	MOL000449	Stigmasterol	43.82	0.75
	MOL000493	Campesterol	37.57	0.71
	MOL000953	CLR	37.87	0.67
猫爪草	MOL011312	（3R，8S，9S，10S，13R，14R，17R）－17－（2S，5R）－5－ethyl－6－methylheptan－2－yl－3，10，13－trimethyl－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－tetradecahydro－1H－cyclopenta［a］phenanthrene	30.09	0.74
	MOL011319	Truflex OBP	43.73	0.24
	MOL011328	Stigmasta－4，6，8	48.01	0.77
	MOL011330	Vittadinoside_qt	43.82	0.75
	MOL001494	Mandenol	41.99	0.19
	MOL001973	Sitosteryl acetate	40.38	0.85
	MOL000242	7－O－Methyleriodictyol	56.56	0.27
	MOL000358	Beta－sitosterol	36.91	0.75
	MOL000449	Stigmasterol	43.82	0.75
	MOL005438	Campesterol	37.57	0.71
	MOL006772	Poriferasterol monoglucoside_qt	43.82	0.75
	MOL000953	CLR	37.87	0.67
莪术	MOL000296	Hederagenin	36.91	0.75
	MOL000906	Wenjine	47.92	0.27
	MOL000940	Bisdemethoxycurcumin	77.38	0.26



注：A：差异表达基因火山图；B：差异表达基因热图；C：差异表达基因与药物靶基因韦恩图；D：GO 富集分析气泡图；E：KEGG 富集分析柱状图。

图 1　生物信息学与网络药理学分析结果

3.2　各组 THP－1 细胞 P22、P47、HSF1、PU.1 蛋白表达　Western blot 显示，与 NC 组比较，肺瘤消积方组细胞 P22、P47、HSF1、PU.1 蛋白表达水平升高（$P<0.01$）；与 NC 组比较，NC＋HSF1 抑制剂组细胞 HSF1、PU.1 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与肺瘤消积方组比较，NC＋HSF1 抑制剂组细胞 P22、P47、HSF1、PU.1 蛋白表达水平降低（$P<0.01$）；与肺瘤消积方组比较，肺瘤消积方＋HSF1 抑制剂组细胞 P22 与 P47 蛋白表达水平升高，HSF1 与 PU.1 蛋白表达水平降低（$P<0.01$），见图 2、表 2。

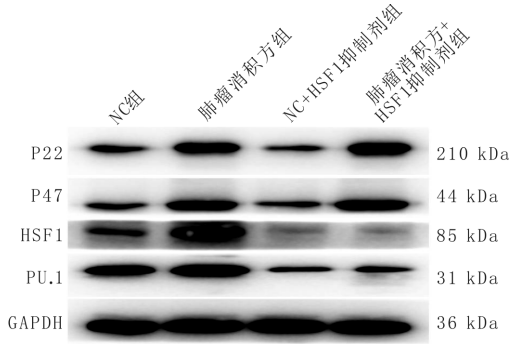


图 2　各组 THP－1 细胞 P22、P47、HSF1、PU.1 蛋白条带图

表 2　各组 THP－1 细胞 P22、P47、HSF1、PU. 1 蛋白表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P22	P47	HSF1	PU. 1
NC 组	3	1. 037 ± 0. 546	1. 300 ± 0. 265	1. 237 ± 0. 297	3. 093 ± 0. 656
肺瘤消积方组	3	3. 137 ± 0. 397**	2. 663 ± 0. 743**	2. 983 ± 0. 315**	5. 190 ± 0. 505**
NC + HSF1 抑制剂组	3	1. 160 ± 0. 382^^	1. 217 ± 0. 293^^	0. 370 ± 0. 221^^**	1. 107 ± 0. 375^^**
肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组	3	3. 200 ± 0. 498^^	3. 060 ± 0. 751^^	0. 327 ± 0. 211^^	1. 057 ± 0. 438^^

注：与 NC 组比较，* $P < 0.05$，** $P < 0.01$；与肺瘤消积方组比较，^^ $P < 0.01$。

3.3　各组 THP－1 细胞 HSF1、PU. 1 荧光强度　免疫荧光染色显示，与 NC 组比较，肺瘤消积方组细胞 HSF1、PU. 1 相对荧光强度升高（$P < 0.01$）；与 NC 组比较，NC + HSF1 抑制剂组细胞 HSF1、PU. 1 相对荧光强度降低（$P < 0.01$）；与肺瘤消积方组比较，NC + HSF1 抑制剂组与肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组细胞 HSF1、PU. 1 相对荧光强度降低（$P < 0.01$），见图 3、表 3。

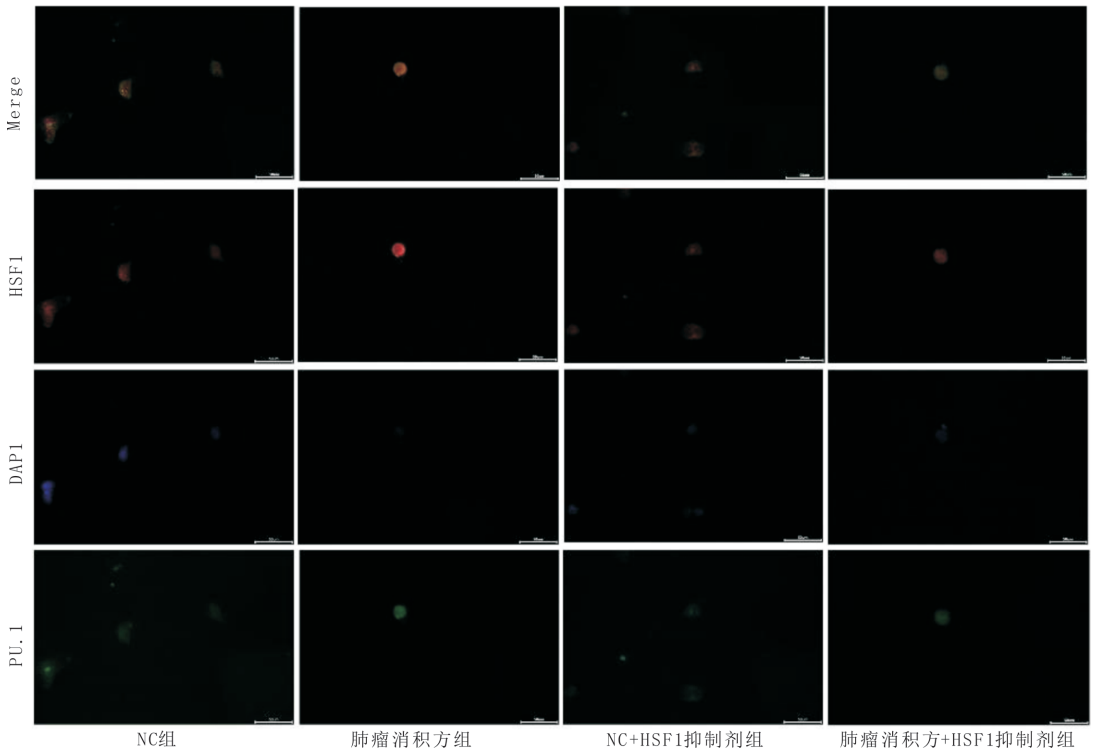


图 3　各组 THP－1 细胞 HSF1、PU. 1 免疫荧光染色图

表 3　各组 THP－1 细胞 HSF1、PU. 1 相对荧光强度比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HSF1	PU. 1
NC 组	3	2. 993 ± 0. 336	2. 787 ± 0. 419
肺瘤消积方组	3	5. 067 ± 0. 386**	4. 940 ± 0. 328**
NC + HSF1 抑制剂组	3	1. 140 ± 0. 293^^**	1. 060 ± 0. 305^^**
肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组	3	0. 997 ± 0. 375^^	1. 270 ± 0. 305^^

注：与 NC 组比较，** $P < 0.01$；与肺瘤消积方组比较，^^ $P < 0.01$。

3.4　各组 THP－1 细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达　Western blot 显示，与 NC 组比较，肺瘤消积方组细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平升高（$P < 0.01$）；与 NC 组比较，NC + HSF1 抑制剂组细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）；与肺瘤消积方组比较，NC + HSF1 抑制剂组与肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平降低（$P < 0.01$），见图 4、表 4。

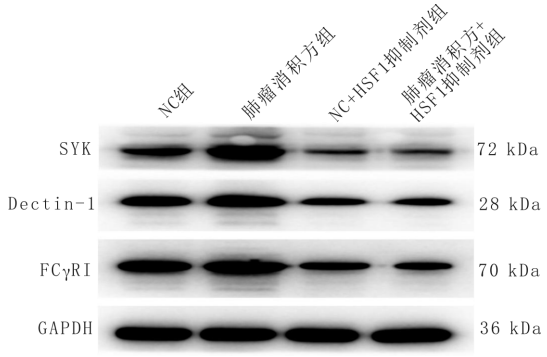


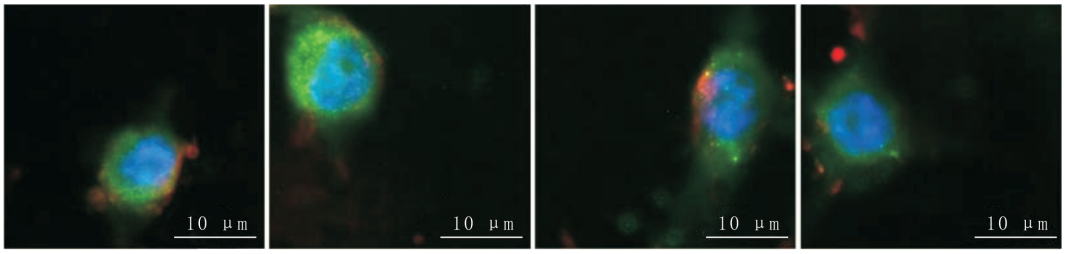
图 4　各组 THP－1 细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白条带图

表 4　各组 THP－1 细胞 SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	SYK	Dectin－1	FCγRI
NC 组	3	3.050 ± 0.674	3.300 ± 0.338	2.857 ± 0.503
肺瘤消积方组	3	5.243 ± 0.262**	4.950 ± 0.465**	4.867 ± 0.408**
NC + HSF1 抑制剂组	3	1.077 ± 0.342^**	1.130 ± 0.434^**	1.033 ± 0.321^**
肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组	3	1.197 ± 0.287^	1.250 ± 0.272^	1.433 ± 0.170^

注：与 NC 组比较，** $P < 0.01$；与肺瘤消积方组比较，^$P < 0.01$。

3.5　各组 THP－1 细胞吞噬能力　与 NC 组比较，肺瘤消积方组细胞荧光微球数量增加（$P < 0.01$）；与 NC 组比较，NC + HSF1 抑制剂组细胞荧光微球数量减少（$P < 0.01$）；与肺瘤消积方组比较，NC + HSF1 抑制剂组与肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组细胞荧光微球数量减少（$P < 0.01$），见图 5、表 5。



注：红色荧光表示被 DiI 染色的巨噬细胞，蓝色荧光表示被 DAPI 染色的细胞核，绿色荧光表示被吞噬的荧光微球。

图 5　各组 THP－1 细胞的吞噬能力免疫荧光染色图

表 5　各组 THP－1 细胞荧光微球数量比较　（$\bar{x} \pm s$，个）

组别	n	荧光微球数量
NC 组	3	22.330 ± 3.055
肺瘤消积方组	3	35.670 ± 3.786**
NC + HSF1 抑制剂组	3	6.333 ± 1.528^**
肺瘤消积方 + HSF1 抑制剂组	3	8.000 ± 3.606^

注：与 NC 组比较，** $P < 0.01$；与肺瘤消积方组比较，^$P < 0.01$。

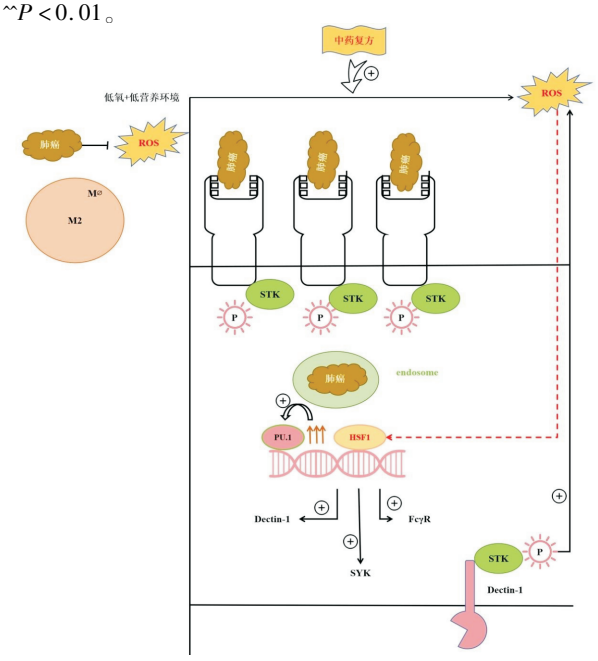


图 6　肺瘤消积方通过增强 TAM 的吞噬作用从而抑制非小细胞肺癌进展机制示意图

4　讨论

肺癌严重威胁人类身体健康，尽管早期诊断与综合治疗技术不断进步，NSCLC 患者确诊时多为晚期，治疗选择有限，预后不佳[15]。NSCLC 现有治疗手段以手术切除、放化疗及分子靶向治疗为主，但大多数化疗药物均存在明显的不良反应，包括消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害、脱发等[16]。分子靶向抑制剂的研发周期长、成本高、联合用药效果有限，迭代式靶向抑制剂的开发已难以满足临床需求[17]。中药或天然药物因具有多靶点、多成分、多层次的特点，不易产生耐药性，并可逆转化疗耐药，已成为抗肿瘤药物研究的热点[18]。

中医将肺癌归属于“肺岩”“肺积”等范畴，认为其病机以正气虚耗为本，脏腑功能失调、邪毒侵袭致肺失宣降，气机阻滞，津液输布不畅，痰饮、瘀血互结于胸中，痰瘀毒互结日久而成痞块。治疗上应辨证论治，分清虚实邪正，把握局部邪实与整体正虚的关系，将扶正与抗癌相结合。本课题组基于上述病机创制肺瘤消积方，方中瓜蒌、半夏、浙贝母清肺化痰，姜黄、莪术行气散结止痛，猫爪草、蜂房、红豆杉消肿散结，红景天补气清肺，生薏苡仁健脾利湿，诸药合用，共奏化痰祛瘀、行气止痛之功[19]。

研究表明，中医药可通过调节氧化应激相关信

号通路，抑制氧化应激进程，有效调节机体的氧化－抗氧化失衡，在肺癌防治中具有独特优势[20]。SYK 是非受体酪氨酸激酶家族的重要成员，参与多种细胞信号传导通路，在免疫反应与细胞激活中发挥关键作用[21]。活化的 SYK 可通过两条主要途径促进 ROS 的产生：一方面，可激活 NADPH 氧化酶（NOX），直接促进 ROS 生成；另一方面，可通过激活促氧化信号通路（如 MAPK/ERK）间接提高 ROS 水平[22]。研究表明，ROS 可促进热休克因子 1（heat shock factor 1，HSF1）和转录因子 PU. 1 的活化。HSF1 是热休克反应的主要转录因子，负责调控热休克蛋白（heat shock proteins，HSPs）的表达，以保护细胞免受应激损伤[23]。ROS 可通过氧化修饰直接激活 HSF1，使其由细胞质转位至细胞核并与热休克元件（heat shock element，HSE）结合，启动热休克基因的转录[24]。PU. 1 是 ETS 转录因子家族成员，在血细胞分化和免疫反应中发挥关键作用[25]，其可直接结合 *SYK* 基因的启动子区域，促进基因转录。此外，SYK 与 FcγR 是巨噬细胞吞噬作用中的重要信号分子[26]。FcγR 作为巨噬细胞表面受体，可识别并结合标记有 IgG 抗体的靶细胞。FcγR 与抗体结合后，通过免疫受体酪氨酸激活基序（immunoreceptor tyrosine－based activation motif，ITAM）激活 SYK，活化的 SYK 进一步通过下游 PI3K 和 PLCγ 等信号通路调节细胞骨架重组，促进吞噬小泡的形成和肿瘤细胞的吞噬。

本研究显示，肺瘤消积方含药血清干预后，THP－1 细胞中 HSF1、PU. 1、SYK、Dectin－1、FCγRI 蛋白表达水平显著升高，THP－1 细胞对荧光微球的吞噬能力显著增强；加入 HSF1 抑制剂 KRIBB11 后，肺瘤消积方对上述蛋白的上调作用及对细胞吞噬能力的增强作用均被显著抑制。结果提示，HSF1 在肺瘤消积方调控 SYK/FcγR 信号通路中具有关键作用。

综上所述，肺瘤消积方可能通过促进 TAMs 内 SYK/FcγR 介导的对 NSCLC 细胞的吞噬作用抑制肿瘤进展。

参考文献：

[1] Wang M R，Chen R J，Zhao F，et al. Effect of Wenxia changfu formula combined with cisplatin reversing non－small cell lung cancer cell adhesion－mediated drug resistance[J]. Front Pharmacol，2020，11：500137.

[2] Akamatsu H，Mori K，Naito T，et al. Progression－free survival at 2 years is a reliable surrogate marker for the 5－year survival rate in patients with locally advanced non－small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy[J]. BMC Cancer，2014，14：18.

[3] Wang Z K，Liu W Y，Zhang J H，et al. Antiemetic prophylaxis for chemoradiotherapy－induced nausea and vomiting in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma：a prospective phase II trial[J]. Strahlenther Onkol，2022，198（10）：949－957.

[4] Miao K Y，Liu W C，Xu J T，et al. Harnessing the power of traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions to boost cancer immunotherapy[J]. Front Immunol，2023，14：1277243.

[5] 周侠，向培，王晓燕，等. 金龙消癌丸对非小细胞肺癌细胞体内外增殖凋亡作用的实验研究[J]. 中国中医药现代远程教育，2023，21（18）：149－153.

[6] 韩德学，蒋璐，邱康雨，等. 清金祛瘀汤加减方治疗痰瘀内阻证非小细胞肺癌患者的临床疗效及对其免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2024，19（5）：952－956，962.

[7] Zhang L，Zhang F Y，Li G F. Traditional Chinese medicine and lung cancer：From theory to practice[J]. Biomedecine Pharmacother，2021，137：111381.

[8] Hartenstein V，Martinez P. Phagocytosis in cellular defense and nutrition：a food－centered approach to the evolution of macrophages[J]. Cell Tissue Res，2019，377（3）：527－547.

[9] Yao Y S，Chen C J，Wang J，et al. Circular RNA circATP9A promotes non－small cell lung cancer progression by interacting with HuR and by promoting extracellular vesicles－mediated macrophage M2 polarization[J]. J Exp Clin Cancer Res，2023，42（1）：330.

[10] Liu J，Cao X T. Glucose metabolism of TAMs in tumor chemoresistance and metastasis[J]. Trends Cell Biol，2023，33（11）：967－978.

[11] Hao X P，Zheng Z Y，Liu H Y，et al. Inhibition of APOC1 promotes the transformation of M2 into M1 macrophages via the ferroptosis pathway and enhances anti－PD1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma based on single－cell RNA sequencing[J]. Redox Biol，2022，56：102463.

[12] 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.

[13]Qu C,Zheng D D,Li S,et al. Tyrosine kinase SYK is a potential therapeutic target for liver fibrosis[J]. Hepatology,2018,68(3):1125 – 1139.

[14]Galvez – Cancino F,Simpson A P,Costoya C,et al. Fcγ receptors and immunomodulatory antibodies in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2024,24(1):51 – 71.

[15]Zhang N N,Zhang X X,Li J H,et al. CT – derived radiomic analysis for predicting the survival rate of patients with non – small cell lung cancer receiving radiotherapy[J]. Phys Med,2023,107:102546.

[16]Diao W Y,Ding C L,Yuan B Y,et al. Clinical characteristics and prognosis of HER2 gene phenotype in patients with non – small cell lung cancer[J]. Int J Gen Med,2021,14:9153 – 9161.

[17]Besse B,Pons – Tostivint E,Park K,et al. Biomarker – directed targeted therapy plus durvalumab in advanced non – small – cell lung cancer:a phase 2 umbrella trial[J]. Nat Med,2024,30(3):716 – 729.

[18]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,2020,133(24):2987 – 2997.

[19]王振强,张庆江,陈晶晶,等. 肺瘤消积方对痰瘀互结型非小细胞肺癌患者化疗不良反应的影响[J]. 上海中医药杂志,2021,55(4):45 – 49.

[20]Zhou S Y,Zhang F Y,Xu M X,et al. Novel insights into molecular patterns of ROS1 fusions in a large Chinese NSCLC cohort:a multicenter study[J]. Mol Oncol,2023,17(10):2200 – 2212.

[21]Liu D L,Mamorska – Dyga A. Syk inhibitors in clinical development for hematological malignancies[J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):145.

[22]Yi Y S,Kim H G,Kim J H,et al. Syk promotes phagocytosis by inducing reactive oxygen species generation and suppressing SOCS1 in macrophage – mediated inflammatory responses[J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2022,36:3946320221133018.

[23]Liu J F,Chen P C,Ling T Y,et al. Hyperthermia increases HSP production in human PDMCs by stimulating ROS formation,p38 MAPK and Akt signaling,and increasing HSF1 activity[J]. Stem Cell Res Ther,2022,13(1):236.

[24]Jia G Z,Wu W B,Chen L,et al. HSF1 is a novel prognostic biomarker in high – risk prostate cancer that correlates with ferroptosis[J]. Discov Oncol,2023,14(1):107.

[25]Liu X X,Xu M L,Jia W T,et al. PU.1 negatively regulates tumorigenesis in non – small – cell lung cancer[J]. Med Oncol,2023,40(2):79.

[26]Benadda S,Nugue M,Koumantou D,et al. Activating FcγR function depends on endosomal – signaling platforms[J]. iScience,2023,26(7):107055.

收稿日期:2026 – 03 – 20
编辑:刘凯歌