◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1400-1409

中药及天然产物通过 PD-1/PD-L1 途径增强免疫疗法干预肺癌研究进展

张思源，王祥麒，尹　怡

河南中医药大学第三附属医院，郑州 450000，河南

摘要　肺癌（lung cancer，LC）是全球高发的癌症类型，主要分为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）。超过 50% 的 NSCLC 患者在初次诊断时已经发生转移，晚期治疗方案较为有限。免疫疗法的出现成为重要突破，其中 PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，恢复 T 细胞活性，从而抑制肿瘤的免疫逃逸。天然产物 PD-1/PD-L1 抑制剂（PD-1/PD-L1 inhibitors of natural product，PDNP）具有口服生物利用度好、组织渗透性强、成本低廉等优势，能够调节肿瘤微环境，增强免疫治疗的敏感性。本文综述了 PDNP 在治疗肺癌领域中的最新进展，主要包括：黄酮类、生物碱类、萜类以及其他类化合物，通过直接或间接的调控 PD-1/PD-L1 通路，激活 T 细胞从而抗肺癌作用机制，主要作用机制包括：直接阻断 PD-1/PD-L1 的结合；通过调节上游信号通路 Janus 激酶 2/信号转导子和转录激活子 3（Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3，JAK2/STAT3）、核因子 κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR）等；调节肿瘤微环境间接调控 PD-1/PD-L1 通路的激活状态。本文通过总结多种中药及其有效成分在调节 PD-1/PD-L1 通路方面的作用，探讨其抗肺癌效果及协同减弱化疗药物耐药性的机制，旨在为肺癌治疗和逆转耐药提供新的思路，同时也为开发新型抗肺癌药物提供参考。

关键词　PD-1/PD-L1；免疫疗法；中药；天然产物；肺癌

中图分类号：R273.42；R734.2

文献标志码：A

文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1400-10

doi：10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.011

肺癌是全球范围内最为常见的癌症类型之一。根据 2022 年的统计数据，肺癌占所有新发癌症病例的 12.4%（约 248 万例），并且是癌症致死的主要原因，占全球癌症死亡率的 18.7%（约 181.7 万例），高发区域主要集中在欧洲、北美以及东亚地区（包括中国）[1]。值得注意的是，男性的肺癌发病率和死亡率均显著高于女性，这一现象主要与男性更高的吸烟率相关[2]。

肺癌主要分为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC，占比 10%～15%）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC，占比 80%～85%）。超过 50% 的 NSCLC 患者在初次诊断时已伴有转移，且针对这两种晚期肺癌的治疗方案较为有限[3-4]。免疫疗法是近十年来肺癌治疗领域最重要的突破之一，尤其是免疫检查点抑制剂的发现，彻底改变了癌症治疗方式[5]。抗程序性死亡受体 1（programmed death receptor 1，PD-1）治疗能够有效调节 T 细胞的杀伤活性，进而激活抗肿瘤免疫反应。免疫检查点是免疫系统的关键调节因子，通过精准调控免疫反应的持续时间和强度，在维持自身免疫耐受、预防自身免疫反应以及减少组织损伤等方面发挥着至关重要的作用[6]。

基于 PD-1 及其配体程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）免疫疗法，天然产物在干预肺癌方面呈现出多样化的作用机

2025-12-17 收稿　2026-03-25 修回

国家中医优势专科建设项目（国中医药医政函〔2024〕90 号）；河南省自然科学基金项目（252300420626）；河南省中医药研究重大专项课题（2022ZYZD13）

张思源，男，硕士，研究方向为中医药防治恶性肿瘤。

E-mail：1370967149@qq.com

尹怡，通信作者，女，硕士，副主任医师，研究方向为中医药防治恶性肿瘤。

E-mail：413672306@qq.com

制。这些机制旨在强化抗肿瘤免疫反应，并有效克服现有免疫疗法的局限性[7]。PD-1/PD-L1 信号通路是肿瘤免疫逃逸的关键机制之一，其阻断剂已在多种癌症，包括 NSCLC 的治疗中取得了显著进展[8-9]。然而，PD-1/PD-L1 单药疗法面临应答率低、耐药性以及免疫相关不良事件等挑战[10]，促使研究人员探索联合治疗策略，其中天然产物作为辅助治疗具有巨大潜力。因此，本文通过对基于 PD-1/PD-L1 免疫疗法的天然产物干预肺癌的作用机制进行归纳总结，为肺癌治疗及新药研发提供参考。

1　PD-1/PD-L1 的免疫疗法概述

PD-1/PD-L1 是免疫检查点通路中的关键分子，在肿瘤免疫治疗中发挥核心作用[11]。PD-1 是一种主要表达在活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞和树突状细胞（dendritic cell, DC）表面的受体。当 T 细胞识别外周抗原后，PD-1 的表达会上调。PD-L1 则广泛表达于多种细胞表面，包括肿瘤细胞、抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC）以及肿瘤微环境中的其他细胞。当 PD-1 与 PD-L1 结合时，会激活下游信号通路，抑制 T 细胞的活化、增殖和效应功能，从而导致 T 细胞耗竭，限制其对肿瘤的杀伤作用，促使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和清除（图 1）。癌细胞由过表达 PD-L1 这一机制，而逃避免疫检测并促进肿瘤生长[12-13]。PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的作用机制在于阻断 PD-1 与 PD-L1的结合，从而解除这种负性调节信号。通过阻断这一通路，T 细胞的活性得以恢复，增强了机体对抗肿瘤的免疫反应[14-15]。在 NSCLC 中，PD-1/PD-L1 抑制剂

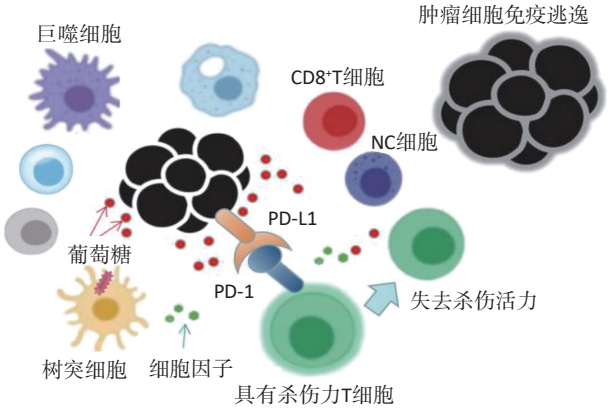


图 1　抗 PD-1 治疗的反应受限造成肿瘤免疫逃逸
Fig.1　The limited response to anti-PD-1 treatment leads to tumor immune escape

也显示出显著益处，将帕博利珠单抗与卡铂和培美曲塞联用已获批作为转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线疗法，虽然显示出显著效果，但同时存在与免疫相关的副作用和高昂成本[16-17]。因此，致力于从天然产物中发现和开发新型 PD-1/PD-L1 抑制剂，以期改善和拓展现有免疫疗法。

2　干预肺癌的 PD-1/PD-L1 的天然产物抑制剂

天然产物因其结构多样性和生物活性，成为开发 PD-1/PD-L1 抑制剂的重要来源[18]。尽管目前尚无天然产物衍生的 PD-1/PD-L1 抑制剂获批用于肺癌治疗，但多项研究表明，部分天然产物可通过调节 PD-1/PD-L1 通路激活 T 细胞活性，增强抗肿瘤免疫，为肺癌治疗提供了新的思路。以下将从天然产物分类方面总结：主要分为黄酮类、生物碱类、萜类和其他类四个方面。

2.1　黄酮类　黄酮类化合物是一大类天然产物，具有多样化的含量和复杂的结构。从化学结构上看，黄酮类化合物的基本骨架由三个环（C6-C3-C6）构成[19]。大量临床前研究表明，黄酮类化合物能够抑制肺癌的发展，并可靶向信号通路[20]。这类化合物具有广泛而多样的免疫调节和抗癌活性[21]。本研究发现，8 种黄酮类化合物通过调节 TIME 通路发挥抗肺癌作用。

山奈酚（kaempferol）和木犀草素（luteolin）能直接结合 PD-1 蛋白，阻断其与 PD-L1 的相互作用[22-23]，并且山奈酚在 A549 细胞和 Lewis 肺癌（LLC）小鼠模型中显著逆转 T 细胞功能抑制[24]；木犀草素通过 JAK2/STAT3 通路同时阻断 PD-1/PD-L1 轴并下调 PD-L1 表达，实现双重调控[25]；类似地，槲皮素（quercetin）通过抑制 PD-1/PD-L1 结合，恢复 LLC 荷瘤小鼠的 T 细胞活性[26-27]；甘草查酮 A（licochalcone A）通过清除活性氧（ROS），阻断 IFN-γ 诱导的 PD-L1 上调，在 A549 和 H1299 细胞中有效抑制免疫逃逸通路[28]。表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）则同时抑制 IFN-γ 和表皮生长因子（EGF）诱导的 PD-L1 表达，并且在 4-甲基亚硝基吡啶 1-丁酮（NNK）诱导的小鼠肺癌模型中验证了其对免疫微环境的调节作用[29]；水飞蓟素（silymarin）在 H3122 细胞中展现独特的多通路抑制能力：不仅降低 PD-L1 水平，还同步抑制上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）关键因子，如锌指转录因子（zinc finger transcription fac-

tor SNAI2, SLUG)、波形蛋白(vimentin, VIM)和分化簇 44(cluster of differentiation, CD44)阻断了肿瘤免疫逃逸与转移的协同机制[30-31]。杨梅素(myricetin)则聚焦 T 细胞功能恢复,在肺癌细胞 A549、H1650 和 H460 模型中逆转 IFN-γ 对 Jurkat-PD-1 T 细胞的存活抑制,直接增强效应免疫细胞活性[32]。表 1 列出了 8 种黄酮类化合物的基本信息及其在肺癌研究中的作用机制。

表 1　8 种黄酮类化合物的基础信息与作用机制
Tab.1　Basic information and mechanism of action of eight flavonoids

编号	天然产物	分子式	来源	细胞动物模型	作用机制	参考文献
1	山奈酚	$C_{15}H_{10}O_6$	广泛存在于蔬菜、药用植物和水果中	A549与Lewis肺癌荷瘤小鼠	通过直接结合PD-1蛋白,抑制PD-1/PD-L1相互作用从而逆转免疫抑制	[22, 24]
2	甘草查酮A	$C_{21}H_{22}O_4$	甘草	A549和H1299细胞	通过清除ROS可有效抑制IFN-γ诱导的PD-L1表达	[28]
3	水飞蓟素	$C_{25}H_{22}O_{10}$	从菊科药用植物水飞蓟种子的种皮	H3122细胞	抑制免疫检查点调节因子PD-L1和EMT调节因子:SLUG, VIM, CD44	[30-31]
4	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	广泛存在于蔬菜、药用植物和水果中	H358细胞异种移植物小鼠肺癌模型; H358、H460、H2122和A549细胞	阻断PD-1/PD-L1轴,下调PDL1表达	[23]
5	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	广泛存在于蔬菜、药用植物和水果中	NCI-H460 cells细胞系、Lewis肺癌荷瘤小鼠	通过抑制PD-1/PD-L1相互作用来减弱PD-L1对T细胞的抑制作用	[26-27]
6	(−)表没食子儿茶素没食子酸酯	$C_{22}H_{18}O_{11}$	存在中国绿茶中	A549、Lu99细胞系4-甲基亚硝基吡啶1-丁酮诱导的A/J肺癌小鼠模型	抑制IFN-γ和EGF诱导的非小细胞肺癌细胞中PD-L1的表达	[29]
7	杨梅素	$C_{15}H_{10}O_8$	杨梅科、蓼科、报春花科、松科和角豆科植物	A549、H1650和H460细胞	逆转Jurkat-PD-1 T细胞存活率	[32]
8	金合欢素	$C_{16}H_{12}O_5$	广泛存在于金合欢树、洋槐树、大蓟、密蒙花、菊花	A549和H460细胞系、A549异种移植小鼠肺癌模型	上调miR-34a的表达水平,下调体外 NSCLC细胞和体内肿瘤的PD-L1表达水平	[33]

2.2　生物碱类　酸性肿瘤微环境(acidic tumor microenvironment, ATME)极大地限制了免疫细胞的活性,不利于抗肿瘤免疫反应[34]。生物碱是一大类天然存在的有机化合物,其结构中含有一个或多个氮原子,从而产生碱性。生物碱也是药物研发的丰富资源,从药用植物中筛选出的多种生物碱在体外和体内实验中对多种癌症均表现出抗增殖和抗癌效果[35]。

小檗碱(berberine)作为黄连核心活性成分,在 LLC 小鼠模型中经 STAT3 磷酸化抑制(>80%)显著降低肿瘤细胞 PD-L1 表达,从而提升 T 细胞杀伤活性 60%,但其季铵盐结构在高剂量下易引发肠道菌群紊乱(小鼠腹泻率>30%),凸显递送系统优化的必要性[36]。值得注意的是,同属苦豆来源的槐果碱(sophocarpine)呈现反向作用机制:通过激活 ADORA1/ATF3 信号通路上调 PD-L1 表达(H1299 细胞中增加 2.1 倍),这一警示性案例强调天然产物筛选需规避腺苷受体激动活性[37]。相比之下,石斛中的石斛碱(dendrobine)通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路,重塑免疫微环境,发挥协同效应:在 BALB/c 裸鼠模型中,同步降低调节性 T 细胞(Treg)比例达 40%,提升 $CD8^+$T 细胞浸润水平 35%,并上调白细胞介素-2(IL-2)和 IFN-γ 水平 3.2 倍[38]。

吴茱萸提取的吴茱萸次碱(rutaecarpin)在 A549 细胞模型中,与 STING 蛋白发生相互作用,

激活 cGAS-STING 信号通路，进而诱导Ⅰ型干扰素，特别是 IFN-β 的分泌量显著增加，从而反馈性地抑制 PD-L1 的表达[39]。汉防己乙素（Hanfangchin B）作为粉防己活性组分，通过阻断 TGF-β 信号通路显著增强 PD-1 抗体疗效，在 NSCLC 细胞系中使 $CD8^+$T 细胞颗粒酶 B 释放量提升，但因缺乏体内实验数据，其临床转化潜力仍需荷瘤小鼠模型验证[40-41]。苦参总碱通过抑制自噬关键蛋白 LC3-Ⅱ（下调 65%）及清除 ROS，与 PD-L1/TGF-β 双抗联用可使 LLC 小鼠肿瘤体积缩小 70%[42-43]。菲卡普临辛（fikapulinsin）是一种海洋生物碱，诱导细胞凋亡和铁死亡，在体内提高抗 PD-1 免疫治疗的敏感性[44]。表 2 列出了这 7 种生物碱类化合物的基本信息及其在肺癌研究中的作用机制。

表 2　7 种生物碱类化合物的基础信息与作用机制

Tab.2　Basic information and mechanism of action of seven alkaloid compounds

编号	天然产物	分子式	来源	细胞动物模型	作用机制	参考文献
1	小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4$	黄连 *Coptis chinensis* Franch	A549, H157, H358, H460, H1299, H1975, LLC和Jurkat（E6-1）细胞系，LLC皮下瘤小鼠与BALB/c裸鼠	通过降低癌细胞中PD-L1的水平，增强肿瘤细胞对共培养T细胞的敏感性	[35]
2	石斛碱	$C_{16}H_{25}NO_2$	金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl.	A549细胞系、BALB/c裸鼠	显著降低肿瘤组织中PD-$L1^+$、$CD11b^+$、$CD25^+FOXP3^+$细胞百分比，提高$CD4^+$、$CD8^+$细胞百分比，提高肿瘤组织中IL-2、IFN-γ、TGF-β水平	[37]
3	吴茱萸次碱	$C_{18}H_{13}N_3O$	吴茱萸 *Euodia rutaecarpa*（Juss.）Benth.	A549和H358细胞系	显著激活STING信号通路，降低PD-L1在癌细胞的表达，激活$CD8^+$T细胞	[38]
4	汉防己乙素	$C_{37}H_{40}N_2O_6$	粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore	NCI-H1299、NCI-H1975、A549、NCI-H1650和 NCI-H446细胞系	联合PD-1阻断，增加$CD8^+$T细胞介导的细胞毒性	[39-40]
5	苦参总碱	$C_{15}H_{24}N_2O$	苦参 *Sophora flavescens* Ait.	H1299和LLC细胞系、LLC皮下瘤小鼠模型	增强了抗PD-L1/TGF-β双特异性抗体，抑制自噬和活性氧的产生，从而诱导肿瘤细胞凋亡，阻止肿瘤生长	[41-42]
6	苦豆碱	$C_{15}H_{24}N_2$	苦豆子 *Sophora alopecuroides* L	H1299和LLC细胞系、LLC皮下瘤小鼠模型	增强了抗PD-L1/TGF-β双特异性抗体，抑制自噬和活性氧的产生，从而诱导肿瘤细胞凋亡，阻止肿瘤生长	[43]
7	菲卡普临辛	$C_{18}H_{11}ClN_2O$	海绵 Spongia	A549细胞系、LLC小鼠模型	诱导细胞凋亡和铁死亡，在体内提高抗PD-1免疫治疗的敏感性，从而发挥抗癌作用	[44]

2.3　萜类　萜类化合物是一类具有广泛药理活性的天然活性成分，因其丰富的生物活性特性，成为药物研发领域的重要潜在化合物库许多萜类化合物作为有效的肺癌抑制剂，能够有效延缓肺癌细胞的侵袭和转移[45-46]。

人参被誉为“百草之王”，现代研究显示其皂苷可以通过调节肿瘤微环境，起到显著的抗肿瘤作用[47]。人参皂苷 Rg3（ginsenoside Rg3）通过抑制 NF-κB p65 和 Akt 信号通路，在 A549 及其耐药细胞系中发挥作用[48]；RH2 则创新性地影响 PD-1/PD-L1 免疫检查点分子表达，有效抑制肿瘤免疫逃逸[49]；RK1 进一步深化 NF-κB 通路研究，发现其可降低肺腺癌细胞 PD-L1 高表达[50]；Rb1 更是突破单一通路调控模式，通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与免疫微环境重塑的双重机制，对 PI3K 突变及耐药细胞系展现疗效。跨属皂苷的研究拓展了

抗肺癌机制的多样性[51]。

桔梗皂苷 D(platycodin D)可下调 $CD8^+$T 细胞 PD-1 表达，缓解 $CD8^+$T 细胞耗竭[52]；三七皂苷 R1 则聚焦临床转化，通过下调丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1(serpin family e member 1, SERPINE1)表达，显著增强化疗药物卡铂与 PD-1 抗体的联合治疗效果[53]；黄芪甲苷 IV 则影响肿瘤内 TME 和促生存信号通路的免疫细胞浸润，增强抗 PD-1 的抗肿瘤作用[54]。这些研究不仅验证了传统中药的临床价值，更为肺癌治疗提供了新策略。表 3 列出了 8 种萜类化合物的基本信息及其在肺癌研究中的作用机制。

表 3　8 种萜类化合物的基础信息与作用机制

Tab.3　Basic information and mechanism of action of 8 terpenoids

编号	天然产物	分子式	来源	细胞动物模型	作用机制	参考文献
1	人参皂苷Rg3	$C_{42}H_{72}O_{13}$	人参 *Panax ginseng* C.A.Mey	A549和A549/DDP 细胞系	NF-κB p65和Akt	[48]
2	人参皂苷RH2	$C_{36}H_{62}O_{8}$	人参 *Panax ginseng* C.A.Mey	A549细胞系	影响PD-1和PD-L1的表达抑制免疫逃逸，降低肺癌A549细胞的行为	[49]
3	人参皂苷RK1	$C_{42}H_{70}O_{12}$	人参 *Panax ginseng* C.A.Mey	A549细胞系	通过抑制NF-κB信号传导降低肺腺癌细胞中PD-L1的高表达	[50]
4	人参皂苷Rb1	$C_{54}H_{92}O_{23}$	人参 *Panax ginseng* C.A.Mey	PI3K突变的A549细胞系、344SQ_R cells耐药细胞系，皮下瘤裸鼠	调控PI3K/AKT/mTOR信号通路并诱导免疫微环境重塑	[51]
5	桔梗皂苷D	$C_{57}H_{92}O_{28}$	桔梗属大花(雅克)A.DC	LLC皮下瘤小鼠模型	降低PD-1 表达，缓解$CD8^+$T细胞耗竭	[52]
6	三七皂苷R1	$C_{47}H_{80}O_{18}$	三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F.H.	LLC皮下瘤小鼠模型	通过SERPINE1下调来增强化疗卡铂和免疫检查点阻断剂	[53]
7	黄芪甲苷IV	$C_{41}H_{68}O_{14}$	黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge. var.	LLC皮下瘤小鼠模型	影响肿瘤内TME和促生存信号通路的免疫细胞浸润，增强抗PD-1的抗肿瘤作用	[54]
8	罗汉松内酯E	$C_{19}H_{24}O_{6}$	罗汉松 *Podocarpus macrophyllus* (Thunb.) D. Don	LLC and 4T1细胞系、4T1皮下肿瘤模型	通过激活JNK-c-Jun轴上调肺癌细胞中PD-L1的表达	[55]

2.4　其他类　白藜芦醇(resveratrol)作为一种广泛存在于蔬菜、药用植物和水果中的多酚类物质，在 A549 和 H1299 细胞系中可通过激活 Wnt 信号通路来调节 PD-L1 的表达，进而抑制抗肿瘤免疫[56]；甾体内酯类的威达菲林 A(vidafelin A)来源于印度人参，在 LLC 小鼠模型及 H1650 和 A549 细胞中能够激活 NSCLC 细胞的 ICD 通路，从而上调 PD-L1 的表达[57]；来源于红景天的苯丙烷类苷类物质红景天苷(salidroside)，在 A549 异种移植小鼠肺癌模型和 A549 细胞中可抑制 PD-L1，并能促进 $CD8^+$T 细胞的免疫活性[58]，三者虽均作用于 PD-L1 相关的免疫调节，但在具体机制和效应上呈现出差异化特点。表 4 列出了 5 种化合物的基本信息及其在肺癌研究中的作用机制。

2.5　总结　本文总结了天然产物来源的 PD-1/PD-L1 抑制剂中的不同类型化合物，包括黄酮类、生物碱类、萜类及其他类化合物。这些化合物通过直接或间接调控 PD-1/PD-L1 通路以激活 T 细胞发挥抗肺癌作用，具体途径如下：直接阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合；通过调节 JAK2/STAT3、NF-

表 4　5 种其他类化合物的基础信息与作用机制
Tab.4　Basic information and mechanism of action of five other types of compounds

编号	天然产物	分子式	分类	来源	细胞动物模型	作用机制	参考文献
1	白藜芦醇	$C_{14}H_{12}O_3$	多酚类	广泛存在于蔬菜、药用植物和水果中	A549和H1299细胞系	通过激活Wnt信号通路来调节PD-L1的表达，从而抑制抗肿瘤免疫	[56]
2	醉茄素A	$C_{28}H_{38}O_6$	甾体内酯类	印度人参 *Withania somnifera*（L.）Duna	Lewis肺癌细胞小鼠模型；H1650 和A549细胞	可激活NSCLC细胞的ICD通路，从而上调PD-L1的表达	[57]
3	红景天苷	$C_{14}H_{20}O_7$	苯丙烷类苷类	红景天	A549异种移植小鼠肺癌模型，A549细胞	抑制PD-L1，促进$CD8^+$T细胞的免疫活性	[58]
4	和厚朴酚	$C_{18}H_{18}O_2$	联苯型木脂素	木兰属植物	H460和A549 以及小鼠 Lewis肺癌细胞系、尾静脉注射LL2细胞建立小鼠肺癌模型	Lipo-HNK和抗PD-1疗法的组合导致$CD8^+$T细胞浸润和激活增加，从而增强整体抗肿瘤免疫反应	[59]
5	三白脂素A	$C_{42}H_{52}O_{11}$	木脂素类	龙脑 *Saururus cernuus* L.	A549细胞系、A549异种移植小鼠肺癌模型	与抗PD-1抗体协同发挥抗肿瘤活性	[60]

κB、PI3K/AKT/mTOR 等上游信号通路；调节肿瘤微环境以间接调控 PD-1/PD-L1 通路的激活状态（图 2）。

3　PD-1/PD-L1 的天然产物抑制剂的机遇与挑战

PD-1/PD-L1 免疫检查点是肿瘤免疫治疗中最具前景的靶点之一[61]，而天然产物因其结构多样性和多靶点效应，在开发 PD-1/PD-L1 抑制剂方面展现出独特的机遇，并且开发仍面临诸多挑战[62-63]。

首先，在最新的研究中主要体现在机制与筛选方法的创新。机制方面的创新：原花青素通过 LKB1/AMPK 磷酸化与 SYVN1 泛素化双通路协同降解 PD-L1，为免疫调控提供全新作用机制[64]；技术方面的创新：采用亲和超滤联合纳升液相色谱-串联质谱技术，可高效从海鞘酶解物中快速发现新型 PD-L1 结合多肽[65]；建立蛋白配体捕获系统，实现从中药复杂体系中快速精准筛选 PD-L1 活性小分子，大幅提升筛选效率与可靠性[66]。

其次，在安全性与有效性方面，与单克隆抗体（mAbs）相比，天然产物可以通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞组成或抑制信号通路，从而提高免疫治疗的效果[67]，明确天然产物抑制 PD-1/PD-L1 通路的具体分子靶点和信号通路，对于优化结构和减少脱靶效应至关重要[68]。尽管天然产物通常被认为毒性较低，但其复杂化学成分可能导致潜在副作用或与其他药物的相互作用[69]，天然产物在体内的药代动力学特征，靶向性和生物利用度需要进一步研究完善。

再次，从复杂天然产物混合物中筛选并鉴定出高活性、高选择性 PD-1/PD-L1 抑制剂是一个耗时且成本高昂的过程，需开发高效的筛选平台和先进的分离纯化技术。将天然产物 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他抗癌疗法（如化疗、放疗、靶向治疗或新型免疫疗法）结合，有望增强疗效并克服耐药性[70]。

综上所述，PD-1/PD-L1 天然产物抑制剂在抗肿瘤免疫治疗中具有显著潜力，但其开发需克服药代动力学、作用机制、安全性和筛选效率等方面的挑战。未来研究应聚焦多学科交叉，利用先进技术加速发现过程，并关注联合治疗和新型生物标志物，以充分发挥天然产物在癌症免疫治疗中的价值。

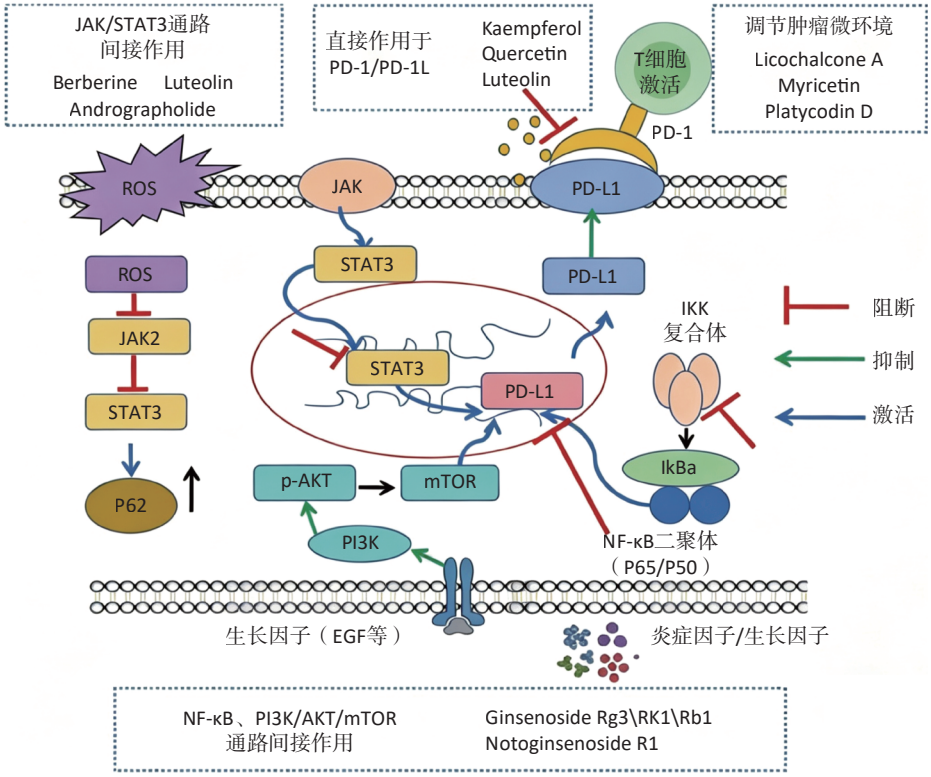


图 2　中药及天然产物通过 PD-1/PD-L1 途径干预肺癌代表性机制图

Fig.2　The representative mechanism diagram of traditional Chinese medicine and natural products intervening in lung cancer through the PD-1/PD-L1 pathway

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Eng L, Evans WK, Eisele M, et al. The international association for the study of lung cancer staging project: the impact of smoking status on lung cancer staging in the ninth edition of the TNM classification [J]. J Thorac Oncol, 2025, 20(10): 1441-1458.

[3] Wang B, Guo H, Xu H, et al. Research progress and challenges in the treatment of central nervous system metastasis of non-small cell lung cancer [J]. Cells, 2021, 10(10): 2620.

[4] 李松珍, 邵天航, 姚舒洋. 非小细胞肺癌寡转移的研究进展及挑战 [J]. 中国肺癌杂志, 2025, 28(6): 467-471.

[5] Pang K, Shi ZD, Wei LY, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade [J]. Drug Resist Updat, 2022, 66: 100907.

[6] Kluger H, Barrett JC, Gainor JF, et al. Society for immunotherapy of cancer (SITC) consensus definitions for resistance to combinations of immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(3): e005921.

[7] Ri MH, Ma J, Jin X. Development of natural products for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy against cancer [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114370.

[8] Li L, Pu H, Zhang X, et al. Resistance to PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in advanced non-small cell lung cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 209: 104683.

[9] Zhou Y, Chen C, Zhang X, et al. Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 155.

[10] Li X, Yan S, Yang J, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a network analysis of randomized controlled trials [J]. Front Oncol, 2021, 10: 574752.

[11] Gao P, Li X, Duan Z, et al. Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade: advances in molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. MedComm (2020), 2025, 6(8): e70274.

[12] Zhao Y, Harrison DL, Song Y, et al. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in cis to attenuate PD-1 signaling in T cells [J]. Cell Rep, 2018, 24(2): 379-390.

[13] Yu ZZ, Liu YY, Zhu W, et al. ANXA1-derived peptide for targeting PD-L1 degradation inhibits tumor immune evasion in multiple cancers [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(3): e006345.
[14] Li K, Tian HQ. Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumour immunotherapy [J]. J Drug Target, 2018, 27(3): 244-256.
[15] Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers [J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442.
[16] Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Long-term overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2020, 16(1): 162-168.
[17] Renaud E, Ricordel C, Corre R, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin combination in first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a multicenter real-life study (CAP29) [J]. Transl Lung Cancer Res, 2023, 12(2): 266-276.
[18] Yao P, Liang S, Liu Z, et al. A review of natural products targeting tumor immune microenvironments for the treatment of lung cancer [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1343316.
[19] Shen N, Wang TF, Gan Q, et al. Plant flavonoids: classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity [J]. Food Chem, 2022, 383: 132531.
[20] Zanoaga O, Braicu C, Jurj A, et al. Progress in research on the role of flavonoids in lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4291.
[21] Sun Q, Liu Q, Zhou X, et al. Flavonoids regulate tumor-associated macrophages -From structure-activity relationship to clinical potential (Review) [J]. Pharmacol Res, 2022, 184: 106419.
[22] Kim JH, Kim YS, Choi JG, et al. Kaempferol and its glycoside, kaempferol 7-O-rhamnoside, inhibit PD-1/PD-L1 interaction in vitro [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3239.
[23] Jiang ZB, Wang WJ, Xu C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 515: 36-48.
[24] Zhang JL, Liu XQ, Zhang GY, et al. To explore the effect of kaempferol on non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148171.
[25] Li X, Bai Y, Zhou JW, et al. Luteolin targets peroxiredoxin 2 to augment T-cell-mediated cytotoxicity and suppress lung adenocarcinoma progression [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1004: 177984.
[26] Jing L, Lin JR, Yang Y, et al. Quercetin inhibiting the PD-1/PD-L1 interaction for immune-enhancing cancer chemopreventive agent [J]. Phytother Res, 2021, 35(11): 6441-6451.
[27] Jasemi S, Khazaei H, Fakhri S, et al. Quercetin modulates the signalling pathways and therapeutic targets in the pathophysiology of lung cancer: a systematic review [J]. Lett Drug Des Discov, 2024, 21(14): 2903-2915.
[28] Yuan LW, Jiang XM, Xu YL, et al. Licochalcone a inhibits interferon-gamma- induced programmed death-ligand 1 in lung cancer cells [J]. Phytomedicine, 2020, 80: 153394.
[29] Rawangkan A, Wongsirisin P, Namiki K, et al. Green Tea catechin is an alternative immune checkpoint inhibitor that inhibits PD-L1 expression and lung tumor growth [J]. Molecules, 2018, 23(8): 2071.
[30] Cuyàs E, Pérez-Sánchez A, Micol V, et al. STAT3-targeted treatment with silibinin overcomes the acquired resistance to crizotinib in ALK-rearranged lung cancer [J]. Cell Cycle, 2016, 15(24): 3413-3418.
[31] Bosch-Barrera J, Sais E, Teixidor-Vilà E, et al. The STAT3/TIMP1 inhibitor silibinin overcomes secondary immunoresistance to pembrolizumab in brain metastases from METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer: a case report [J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1612327.
[32] Chen YC, He XL, Qi L, et al. Myricetin inhibits interferon-γ-induced PD-L1 and IDO1 expression in lung cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 197: 114940.
[33] Li J, Zhong XM, Zhao YS, et al. Acacetin inhibited non-small-cell lung cancer (NSCLC) cell growth via upregulating miR-34a in vitro and in vivo [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 2348.
[34] Boedtkjer E, Pedersen SF. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer [J]. Annu Rev Physiol, 2019, 82: 103-126.
[35] Mondal A, Gandhi A, Fimognari C, et al. Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 858: 172472.
[36] Zhang S, Zhou L, Zhang M, et al. Berberine maintains the neutrophil N1 phenotype to reverse cancer cell resistance to doxorubicin [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1658.
[37] Chen S, Ma S, Wang H, et al. Unraveling the mechanism of alkaloids from sophora alopecuroides linn combined with immune checkpoint blockade in the treatment of non-small cell lung cancer based on systems pharmacology [J]. Bioorg Med Chem, 2022, 64: 116724.
[38] Li L, Nong J, Li J, et al. Dendrobine suppresses tumor growth by regulating the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway in lung cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2025,

25(9): 1108-1117.
[39] Jiang ZB, He QH, Kang LP, et al. Rutecarpine suppresses non-small cell lung cancer progression through activating the STING pathway and elevating CD8$^+$T cells [J]. Chem Biol Drug Des, 2025, 105(2): e70070.
[40] Tan Y, Zhu QC, Yang ML, et al. Tetrandrine activates STING/TBK1/IRF3 pathway to potentiate anti-PD-1 immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer [J]. Pharmacol Res, 2024, 207: 107314.
[41] Song Y, Jiang YX, Guan JY, et al. Fangchinoline-mediated autophagy inhibition amplifies antigen presentation and PD-1 blockade efficacy in lung cancer [J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(10): 2751-2764.
[42] Zhu LL, Huang SS, Li JH, et al. Sophoridine inhibits lung cancer cell growth and enhances cisplatin sensitivity through activation of the p53 and Hippo signaling pathways [J]. Gene, 2020, 742: 144556.
[43] Guo WN, Zhou HF, Wang JB, et al. Aloperine suppresses cancer progression by interacting with VPS4A to inhibit autophagosome-lysosome fusion in NSCLC [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(31): e2308307.
[44] Luo L, Xu G. Fascaplysin induces apoptosis and ferroptosis, and enhances Anti-PD-1 immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) by promoting PD-L1 expression [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13774.
[45] Sun H, Zhang LJ, Sui BW, et al. The effect of terpenoid natural Chinese medicine molecular compound on lung cancer treatment [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 3730963.
[46] Singh A, Debnath R, Sharma A, et al. Exploring the potential of terpenoids as a possible treatment for cancer: structure-activity relationship and mechanistic studies [J]. Curr Med Chem, 2024, 31(24): 2799-2820.
[47] Li M, Wang X, Wang Y, et al. Strategies for remodeling the tumor microenvironment using active ingredients of ginseng-a promising approach for cancer therapy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 797634.
[48] Jiang ZS, Yang YF, Yang YL, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 378-383.
[49] Cao BX, Wei Q, Feng H, He Z. Mesoporous silica nanomodified Ginsenoside Rh2 promote tumor immunosuppression and inhibit lung cancer development through the PD-1/PD-L1 pathway [J]. Ann Clin Lab Sci, 2024, 54(5): 597-603.
[50] Hu ML, Yang J, Qu LL, et al. Ginsenoside Rk1 induces apoptosis and downregulates the expression of PD-L1 by targeting the NF-κB pathway in lung adenocarcinoma [J]. Food Funct, 2020, 11(1): 456-471.
[51] Jin XY, Wuyun THS, Zhang Y, et al. Overcoming acquired immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer using ginsenoside Rb1-loaded, peptide-enhanced exosome delivery systems [J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 443.
[52] Yang RJ, Pei TL, Huang RF, et al. Platycodon grandiflorum triggers antitumor immunity by restricting PD-1 expression of CD8$^+$T cells in local tumor microenvironment [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 774440.
[53] Wang YH, Wang P, Liu JQ, et al. Panax notoginseng saponins enhance chemotherapy carboplatin and immune checkpoint blockades PD1ab by modulating SERPINE1 downregulation in LUAD [J]. Pharmacogn Mag, 2025, 21(4): 1-11.
[54] Wu T, Wu SK, Gao H, et al. Astragaloside IV augments anti-PD-1 therapy to suppress tumor growth in lung cancer by remodeling the tumor microenvironment [J]. Eur J Histochem, 2024, 68(4): 4098.
[55] Chen YC, Huang MY, Zhang LL, et al. Nagilactone E increases PD-L1 expression through activation of c-Jun in lung cancer cells [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(7): 517-525.
[56] Yang MM, Li ZY, Tao JP, et al. Resveratrol induces PD-L1 expression through snail-driven activation of Wnt pathway in lung cancer cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(4): 1101-1113.
[57] Khalil R, Green RJ, Sivakumar K, et al. Withaferin A increases the effectiveness of immune checkpoint blocker for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(12): 3089.
[58] Jin GL, Ma M, Yang CY, et al. Salidroside suppresses the multiple oncogenic activates and immune escape of lung adenocarcinoma through the circ_0009624-mediated PD-L1 pathway [J]. Thorac Cancer, 2023, 14(24): 2493-2503.
[59] Luo LX, Wu T, Ji MR, et al. Honokiol suppress the PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in lung cancer [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112098.
[60] Lang LW, Liu XY, Li Y, et al. A synthetic manassantin a derivative inhibits hypoxia-inducible factor 1 and tumor growth [J]. PLos One, 2014, 9(6): e99584.
[61] Zhang Y, Liu H, Wang L, et al. Natural-derived compounds reshape anti-tumor immunity to overcome PD-1/PD-L1 resistance in non-small-cell lung cancer [J]. Phytomedicine, 2025, 132: 155871.
[62] Li HF, Seeram NP, Liu C, et al. Further investigation of blockade effects and binding affinities of selected natural compounds to immune checkpoint PD-1/PD-L1 [J]. Front Oncol, 2022, 12: 995461.
[63] Qu JJ, Mei QH, Liu L, et al. The progress and challenge of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in treating non-small cell lung cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 1758835921992968
[64] Xu MT, Lin XW, Xu HC, et al. Proanthocyanidins en-

hance antitumor immunity by promoting ubiquitin-proteasomal PD-L1 degradation via stabilization of LKB1 and SYVN1 [J]. J Clin Invest, 2026, 136(3): e197592.
[65] Huang QY, Zang XL, Jin XU, et al. Discovery of PD-L1 peptide inhibitors from ascidian enzymatic hydrolysates by affinity ultrafiltration coupled to nanoLC-MS/MS [J]. Mar Drugs, 2026, 23(1): 37.
[66] Ahmed SF, Hossain MS, Mondal A, et al. In silico identification of promising PD-L1 inhibitors from selected Indian medicinal plants for treatment of triple negative breast cancer [J]. Plos One, 2026, 11(3): e0327475.
[67] Xia LL, Liu YY, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. Oncologist, 2019, 24(suppl 1): S31-S41.
[68] Chen L, Zheng Y, Zhou M, et al. Plant-derived bioactive molecules potentiate anti-PD-1 immunotherapy in lung cancer: molecular mechanisms and pre-clinical evidence [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 11023.
[69] Kumar GS, Moustafa M, Sahoo AK, et al. Computational investigations on the natural small molecule as an inhibitor of programmed death ligand 1 for cancer immunotherapy [J]. Life (Basel), 2022, 12(5): 659.
[70] Bulbul EO, Okur NU. Difficulties in using natural herbal substances and their current use in some pharmaceutical dosage forms [J]. Curr Pharm Des, 2025, 31(28): 2252-2266.

Research progress on enhancement of immunotherapy sensitivity of lung cancer by PD-1/PD-L1 pathway with traditional Chinese medicine and natural products

ZHANG Siyuan, WANG Xiangqi, YIN Yi

The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China

ABSTRACT Lung cancer (LC) is a globally prevalent type of cancer, mainly divided into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). More than 50% of NSCLC patients have developed metastasis at the initial diagnosis, resulting in limited treatment options for advanced stages. Immunotherapy has become the major breakthrough, among which PD-1/PD-L1 inhibitors block the binding between PD-1 and PD-L1, restore T cell activity, and inhibit tumor immune escape. Natural product-derived PD-1/PD-L1 inhibitors (PDNP) have the advantages of good oral bioavailability, strong tissue permeability, and low cost, and can regulate the tumor microenvironment and enhance the sensitivity of immunotherapy. This review summarizes the latest progress of PDNP in the treatment of LC, including flavonoids, alkaloids, terpenoids and other types of compounds. These compounds exert anti-lung cancer effects by directly or indirectly regulating the PD-1/PD-L1 pathway: directly blocking the binding of PD-1 and PD-L1; regulating upstream signaling pathways such as Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3), nuclear factor kappa B (NF-κB), and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR); and indirectly regulating the activation state of the PD-1/PD-L1 pathway by modulating the tumor microenvironment. In addition, this review discusses the anti-lung cancer effects of various traditional Chinese medicines and their active ingredients in regulating the PD-1/PD-L1 pathway, as well as the mechanism of synergistically reducing chemotherapy drug resistance. It aims to provide new ideas for lung cancer treatment and reversing drug resistance, and also offer useful references for the development of new anti-lung cancer drugs.

KEYWORDS PD-1/PD-L1; immunotherapy; traditional Chinese medicine; natural product; lung cancer