doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2025.02.006

中药联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价和中药有效成分筛选及其机制研究

唐　乾[1,2],先正平[1],唐　钰[1],曹洪玉[1,2],王立皓[2,3],佟昊聪[2],杜亚男[2],郑学仿[2,3]

(1.大连大学生命健康学院,辽宁 大连 116622)
(2.大连大学环境与化学工程学院,辽宁 大连 116622)
(3.辽宁省生物有机化学重点实验室,大连大学,辽宁 大连 116622)

[**摘要**] 中药不论在直接抑制肿瘤生长,还是辅助西医治疗肿瘤方面都发挥着不容忽视的作用. 本文经检索中国知网、万方、维普、Pubmed、Web of Science 等数据库,纳入中药汤剂联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的随机对照试验,通过 Meta、用药规律、网络药理学和细胞实验等分析方法系统评价中药联合化疗治疗 NSCLC 的疗效、安全性及作用机制,最终纳入 56 篇文献进行统计分析,共 4 992 例患者、57 首处方、172 味中药. 结果显示,中药联合化疗治疗组的 1 年生存率、肝功能损伤、总有效率、胃肠道不良反应等方面均优于单纯化疗组. 用药频次>20 的有 7 味:药味以甘苦为主,药性以寒温为主,主要归为肺经和肝经. 得到 5 个高频药物聚类,关联规则分析得到置信度最高的 4 条药物组合为:天花粉-麦冬、玉竹-麦冬、北沙参-玉竹-麦冬、白术-黄芪-党参. 收集到核心中药成分潜在作用靶点与 NSCLC 交集靶点 126 个;PPI 分析得到 3 个核心靶点:AKT1、EGFR、SRC;KEGG 分析表明关键通路为 PI3K-Akt 信号通路;筛选得到 3 个关键成分:木犀草素、槲皮素、山柰酚;分子对接结果表明关键成分和核心靶点均能稳定结合. 细胞实验结果表明,木犀草素可有效抑制 A549 细胞的增殖、活力和迁移,诱导其发生凋亡,并使其形态发生变化. 本文结果表明,中药联合化疗治疗 NSCLC 可以提高其临床疗效、降低化疗的毒副作用;黄芪、麦冬、党参、北沙参等核心中药多种成分可通过多靶点、多途径协同治疗 NSCLC;关键中药的核心成分木犀草素可抑制 A549 细胞的增殖、活力和迁移,并可诱导其发生凋亡.

[**关键词**] 非小细胞肺癌,中药,Meta 分析,用药规律,网络药理学,分子对接,生物学验证
[**中图分类号**]O641;O622;R273　[**文献标志码**]A　[**文章编号**]1001-4616(2025)02-0047-15

Systematic Evaluation of Traditional Chinese Medicine Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Screening of Effective Components of Traditional Chinese Medicine and Its Mechanism

Tang Qian[1,2], Xian Zhengping[1], Tang Yu[1], Cao Hongyu[1,2], Wang Lihao[2,3], Tong Haocong[2], Du Yanan[2], Zheng Xuefang[2,3]

(1.College of Life and Healthy, Dalian University, Dalian 116622, China)
(2.College of Environmental and Chemical Engineering, Dalian University, Dalian 116622, China)
(3.Liaoning Key Laboratory of Bio-organic Chemistry, Dalian University, Dalian 116622, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine plays an important role in both directly inhibiting tumor growth and assisting western medicine in the treatment of tumors. In this paper, the study searched CNKI, Wanfang, VIP, Pubmed, Web of Science and other databases to include randomized controlled trials of traditional Chinese medicine decoction combined with chemotherapy in the treatment of NSCLC. The efficacy, safety and mechanism of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) were systematically evaluated by

收稿日期:2023-12-15.
基金项目:国家自然科学基金项目(21571025、21601024、21601025、21601023)、大连大学学科建设专项-学科交叉项目(DLUXK-2023-YB-007)、大连大学学科平台项目(202101ZD01).
通讯作者:郑学仿,博士,教授,研究方向:生物无机化学,药物分子设计,计算化学. E-mail:dlxfzheng@126.com

Meta, medication rules, network pharmacology and cell experiments. The efficacy, safety and mechanism of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer were systematically evaluated by Meta, medication rules, network pharmacology and other analytical methods. Finally, 56 articles were included for statistical analysis, a total of 4992 patients, 57 prescriptions, and 172 Chinese medicines. The results showed that the total effective rate, liver function injury, gastrointestinal reaction and 1-year survival rate of the combined treatment group were better than those of the chemotherapy group. There were 7 flavors with medication frequency>20, the flavor of the medicine was mainly sweet and bitter, the medicinal properties were mainly cold and warm, mainly classified as lung meridian and liver meridian, 5 high-frequency drug clusters were obtained, 4 drug combinations with the highest confidence obtained by association rule analysis, that were *Trichosanthis Radix-Ophiopogon japonicus*, *Polygonatum odoratum-Ophiopogon japonicus*, *Glehniae Radix-Polygonatum odoratum-Ophiopogon japonicus*, *Atractylodes-Astragali Radix-Codonopsis Radix*. A total of 126 potential targets of core Chinese medicine components and NSCLC intersection targets were collected. Three core targets were obtained by PPI analysis: AKT1, EGFR and SRC. KEGG analysis showed that the key pathway was PI3K-Akt signaling pathway. Three key components were screened, that were luteolin, quercetin and kaempferol, the results of molecular docking showed that the key components and core targets could be stably combined. The results of cell experiments showed that luteolin could effectively inhibit the proliferation, viability and migration of A549 cells, induce apoptosis and change their morphology. The results of this paper showed that traditional Chinese medicine combined with chemotherapy in the treatment of NSCLC could improve its clinical efficacy and reduce the toxic and side effects of chemotherapy. *Astragali Radix*, *Ophiopogon japonicus*, *Codonopsis Radix*, *Glehniae Radix* and other core components of traditional Chinese medicine can treat NSCLC through multi-target and multi-channel synergy, luteolin can inhibit the proliferation, viability and migration of A549 cells, and induce their apoptosis.

Key words: non-small cell lung cancer, Chinese medicine, Meta-analysis, compatibility rules, network pharmacology, molecular docking, biological validation

肺癌是死亡率第一、发病率第二的恶性肿瘤[1],在我国肺癌居于男性恶性肿瘤发病率之首,在女性中居于第二[2],并且还呈现出不断上升趋势[3]. 从病理组织学上,肺癌可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中 NSCLC 约占 85%~90%[4]. 尽管近年来肺癌的检测和治疗取得了重大进展,但 75%的患者确诊时已处于中晚期,其 5 年生存率不足 15%[5]. 目前,非小细胞肺癌的治疗方法主要是化疗、放射治疗、靶向治疗和免疫治疗[6-7]. 但这些方法副作用大,患者常出现恶心呕吐、肝肾功能损伤、皮肤损害等不良反应,严重影响患者生活水平. 因此,迫切需要开发更合适的治疗方案.

中药在中国已有两千余年的应用历史,与放化疗、靶向治疗等治疗方式相比,中药可通过多途径作用于多个靶点而杀死癌细胞且副作用小[8]. 现在很多临床治疗中将中药和化疗及其他治疗方式进行联合治疗,结果显示中药能明显减轻患者的不良反应,提高患者的耐受性,改善患者的生存质量[9-10],因此中药在癌症治疗中显示出很大的挖掘潜力. 本研究旨在对中药联合化疗治疗 NSCLC 的质量、临床疗效和降低化疗毒副反应的效果进行系统评价,并分析其用药规律和治疗机制,以期为 NSCLC 的临床治疗和新药研发提供参考.

1 材料和方法

1.1 主要材料和试剂

木犀草素(阿拉丁),人肺腺癌 A549 细胞株(ATCC),CCK-8 试剂盒(阿拉丁),Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(碧云天),F12k 培养基(索莱宝),胎牛血清(天杭生物).

1.2 方法

1.2.1 检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方、维普、Pubmed、Web of Science 等数据库. 中文检索词:非小细胞肺癌、非小细胞型肺癌、非小细胞肺肿瘤、非小细胞性肺癌、中药、中医、中医药、中草药、汤、散、饮、化疗、化学治疗、化学疗法等;英文检索词:Chinese traditional medicine, non-small cell lung cancer, non small cell lung cancer, chemical therapy, chemotherapeutic, chemotherapy, Clinical Trial. 检索日期从建库至 2023 年 10 月 20 日.

1.2.2　文献纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCT);研究对象:经组织病理学、细胞学确诊为Ⅲ-Ⅳ期非小细胞肺癌,预计生存期>3 月,疗程>4 周,入组前 3 个月内未接受过抗肿瘤治疗;干预措施:对照组仅使用常规化疗,试验组在对照组基础上加中药汤剂口服;观察指标:1 年生存率、肝功能损伤、总有效率、胃肠道不良反应.

1.2.3　文献排除标准

综述、经验总结、动物试验类文献;试验对象合并其他疾病、TNM 分期为Ⅰ-Ⅱ期、疗程不足 4 周、入组前 3 个月内接受过抗肿瘤治疗;试验中使用了化疗以外的其他西医抗肿瘤治疗或非口服中药汤剂的其他中医药治疗方式的文献;方剂组成或剂量不详;非随机或伪随机、结局指标不全;总样本量不足 30 例.

1.2.4　文献筛选和数据提取

将检索出的文献导入 NoteExpress 3.7.0.9296 中建立数据库,由两名研究者根据预先制定的筛选标准独立对文献进行筛选,存在异议的文献交第三名研究者判定是否纳入. 将最终纳入文献的信息整理到 Excel 表格. 通过 Cochrane 评价手册的偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评估. 中药名根据《中华人民共和国药典》[11]进行规范,如"壁虎"统一为"守宫";对于同一药物,由于不同炮制方法或产地而具有不同功效则分别统计,如"甘草"和"炙甘草".

1.2.5　统计分析

本研究使用 R 4.2.3 的"meta"包进行 Meta 分析. 二分类变量以相对危险度(relative risk,RR)为效应量,连续性变量以均数差(mean difference,MD)为效应量,效应量以 95%置信区间(confidence interval,CI)表示. 异质性检验时,若 I^2<50%且 P≥0.1,则表明各研究之间异质性较小,选择固定效应模型合并效应量;若 I^2≥50%或 P<0.1 时,表明研究之间异质性较高,选择随机效应模型合并效应量. 采用漏斗图、Egger 检验进行发表偏倚检验. 通过 Excel 整理用药频次,并通过 R 语言的"arules"、"factoextra"、"fmsb"包进行关联规则、性味归经和聚类分析. 根据用药频次和关联分析结果筛选治疗非小细胞肺癌的核心中药.

1.2.6　注册

本研究 Meta 分析已在 PROSPERO 平台(https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)进行注册,注册号为 CRD42023474556.

1.2.7　核心中药作用靶点和 NSCLC 靶点收集

通过 BATMAN-TCM(http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/)和 TCMSP(https://tcmspw.com/tcms-p.php)数据库分别以 OB>30%,DL>0.18 和 Score cutoff>100,P-value cutoff<0.05 为筛选条件收集核心中药的成分. 将收集到的成分通过 SwissTargetPrediction(http://www.swisstargetprediction.ch/)数据库收集各成分对应的靶点(Probability>0.15).

以"non-small cell lung cancer"为关键词,从 OMIM(https://www.omim.org/)、GeneCards(https://www.genecards.org/)、DisGeNET(https://www.disgenet.org/)数据库收集非小细胞肺癌靶点. 再将核心中药潜在作用靶点与非小细胞肺癌靶点取交集,即得到核心中药治疗非小细胞肺癌的潜在靶点.

1.2.8　蛋白互作网络分析

将上述交集靶点导入 STRING(https://cn.string-db.org/)数据库中,设置物种为"Homo sapiens",设置最小作用阈值>0.7. 将得到的 PPI 网络导入 Cytoscape 3.9.1 中分析网络,并根据度中心性、接近中心性、介数中心性筛选核心靶点.

1.2.9　富集分析

为了阐明靶点的功能和参与的途径,将交集靶点通过 R 语言的"Bioconductor"包进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析并可视化.

1.2.10　分子对接验证

从 PDB(https://www.rcsb.org/)数据库中获取 AKT1(PDB ID:4ekl)、EGFR(PDB ID:6lub)和 SRC(PDB ID:4f5b)的 3D 构象,并用 DeepSite(https://playmolecule.com/)[12]平台预测靶蛋白的活性口袋,从 TCMSP 获取关键成分的 mol2 文件,然后通过 AutoDock 1.5.7 进行对接,最后用 Pymol 2.6.0a0 展示最佳结果.

1.2.11　细胞活力

通过 CCK-8 法检测细胞活力,将 A549 细胞按 5000 个/孔接种于 96 孔板,每组 5 个复孔,待细胞贴壁后将木犀草素配为 0、30、60、90、120、150、180、210、240 μmol/L 浓度梯度进行干预,分别于 24、48 h 检测细胞活力. 检测时每孔加 100 μL 含 10%的 CCK-8 工作液,37 ℃避光孵育 30 min 后用酶标仪检测 450 nm 处 OD 值,去除各组最大最小值,细胞活力=(实验 OD-空白 OD)/(对照 OD-空白 OD)×100%.

1.2.12　细胞形态观察

将 A549 细胞接种于多聚赖氨酸处理过的玻片上,待细胞贴壁后分别以 0、60、120 μmol/L 的浓度给药处理 48 h,然后在倒置显微镜下观察细胞形态.

1.2.13　细胞迁移

通过划痕实验验证木犀草素对 A549 细胞迁移的影响. 将 A549 细胞接种于 6 孔板中,使其过夜融合率达到 100%,以 10 μL 枪头划痕,再用 PBS 洗掉细胞碎片,以无血清的 F12K 培养基将木犀草素配制为 0、60、120 μmol/L 的给药液,处理 48 h 后拍照并计算各组细胞迁移率. 细胞迁移率=(0 h 划痕面积-48 h 划痕面积)/0 h 划痕面积×100%.

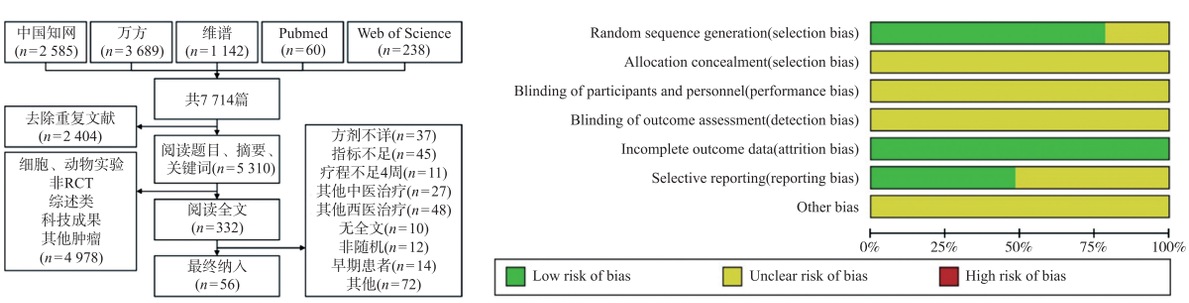
1.2.14　细胞凋亡

通过流式细胞术检测木犀草素对 A549 细胞凋亡的影响. 将 A549 细胞接种于 6 孔板中,待细胞贴壁后加入含 0、60、120 μmol/L 浓度药物的完全培养基,培养 48 h 后收集细胞,按照试剂盒说明加入 Annexin Ⅴ-FITC 和 PI 染色,避光孵育 20 min 后检测细胞凋亡情况.

2　结果与讨论

2.1　文献检索结果

共检索到文献 7 714 篇,剔除重复文献 2 404 篇,将剩余 5 310 篇文献纳入初筛. 通过阅读题目和摘要剔除 4 978 篇不相关文献,剩余 332 篇文献通过阅读全文进一步筛选. 最终纳入 56 篇[13-68]文献进行统计分析,见图 1(a).



(a) 文献筛选流程　　(b) 文献质量评估

图 1　文献筛选流程、文献质量评估

Fig. 1　Literature screening process, risk of bias assessment graph for included RCTs

2.2　纳入文献基本特征

本研究纳入的 56 篇文献包括 4 992 例患者,观察组 2 506 例,对照组 2 486 例,见表 1.

表 1　纳入文献基本特征

Table 1　Basic characteristics of included literature

研究	人数(男/女)		年龄		治疗方案	疗程/周
	观察	对照	观察	对照		
安君君	21/13	20/14	60.15±7.81	57.50±8.83	培土生金汤	6
曾省都	25/15	26/13	56.85±4.69	57.58±5.29	扶正消癥汤	9
陈创	27/18	30/15	53.70±6.20	54.50±6.80	益肺解毒汤	12
陈艳	29/20	28/21	57.43±5.39	58.14±5.63	六君子汤	6
程伟	25/15	23/17	61.85±9.89	62.75±9.35	益气养阴汤	12
冯凯雯	28/18	29/17	51.83±7.69	51.69±6.51	扶正解毒宣肺方	9
龚敏杰	31/19	33/17	57.91±14.27	57.76±14.23	沙参麦冬汤	9
何玲	25/23	24/22	61.30±6.20	64.20±4.30	辩证用药	6

续表 1

Table 1 continued

研究	人数(男/女)		年龄		治疗方案	疗程/周
	观察	对照	观察	对照		
黄唤芝	18/14	17/15	58.81±7.46	58.47±7.15	参芪四物汤	9
加依娜	13/8	14/7	57.12±3.18	56.38±3.24	辩证用药	12
蒋锦玉	15/5	16/4	57.30±9.11	53.95±9.90	清金抑瘤汤	6
李德辉	33/26	31/28	3.75±8.24	63.28±7.10	六君子汤	12
李涵	44/33	47/30	54.93±8.19	54.63±8.27	八珍汤	6
李政	24/21	22/23	54.30±6.20	55.20±6.10	葶苈甘遂逐水饮	12
刘创健	24/17	21/20	70.60±8.70	71.40±7.50	自拟	9
刘杰	16/14	21/9	58.00±11.99	55.60±10.13	健脾化痰祛湿方	6
刘丽梅	54/26	57/23	52.20±8.70	53.50±7.20	四君子合沙参麦冬汤	9
刘英雄	29/19	27/20	58.15±9.15	59.39±8.99	益气养阴解毒方	6
卢言琪	22/20	24/18	62.58±4.72	62.58±4.72	参芪解毒汤	9
陆群英	25/5	24/6	59.6±6.50	58.93±5.62	清肺散结汤	6
吕振选	34/14	35/13	55.80±4.21	55.60±4.50	补中益气汤	9
宋伟祥	17/13	18/12	66.60±6.20	67.50±7.60	清肺消积方	6
苏继红	49/31	45/35	65.54±7.80	65.90±7.10	益气养精汤	6
孙佩佩	35/17	32/20	61.83±4.60	62.78±5.30	麦门冬汤合苇茎汤	12
童玫瑰	24/16	21/19	66.54±5.48	67.42±6.33	养阴清热方	12
王碧娟	25/28	26/27	61.70±2.50	62.20±2.70	四君子合沙参麦冬汤	12
王惠霞	40/10	42/8	62.28±2.03	62.25±2.01	益气养阴汤	16
王恺晨	28/15	26/17	45.52±7.39	46.48±6.52	参赭镇气汤	12
王瑞丽	45/18	49/14	60.25±2.74	61.03±3.24	健脾补肺汤	9
王秀改	28/12	27/13	54.87±7.96	55.12±8.23	沙参麦冬汤	6
王颜	29/21	30/20	63.98±2.08	63.98±2.08	补肺化瘀汤	9
武宜婷	35/32	33/23	61.82±3.21	62.41±4.78	补阳还五汤	9
肖彦	21/9	23/7	69.8±4.72	70.5±3.96	健脾益肾化疲散结方	6
谢英瑛	40/20	38/22	50.78±12.03	50.43±12.14	沙参麦冬汤	6
许诺	23/17	25/15	65.28±7.93	65.07±8.01	沙参麦冬汤	6
严小萍	17/19	15/21	51.20±3.30	50.60±3.20	清肺消瘤汤	6
姚衡	25/20	23/22	58.93±10.50	57.93±10.60	血府逐瘀汤	12
袁慧洁	21/16	23/14	57.10±11.30	56.90±12.20	养肺抗癌方	12
袁坤	15/12	12/12	65.13±3.94	65.07±3.59	固肺消积饮	8
张成	28/19	31/16	54.14±6.35	54.62±6.79	祛毒扶正汤	12
张梦馨	32/20	34/17	54.90±7.30	55.40±7.40	培元抗癌汤	9
赵美随	40/20	42/18	50.89±9.68	51.36±10.98	金福安汤	6
苏田	16/14	15/15	53.46±2.75	53.84±2.35	扶正培元汤	6
陈皎皎	24/21	26/19	48.24±9.32	47.43±9.78	清肺化积汤	12
董红兵	25/15	24/16	53.60±5.50	54.20±6.30	参芪蛇枝汤	12
孔凯凯	25/9	26/8	58.62±5.43	58.35±6.43	补肺化瘀汤	6
刘明	25/11	24/12	63.89±2.76	63.73±2.83	沙参麦冬汤	8
陆青媛	17/13	16/14	62.14±3.62	62.31±3.27	四君子合沙参麦冬汤	12
陆烨	19/11	21/9	59.30±11.27	58.70±10.42	益肺散结方	12
吕娅萍	29/12	30/11	56.80±6.90	56.90±6.70	益气沙参麦冬汤	12
王爱帅	19/14	18/13	59.21±4.41	57.81±4.99	芪莲合剂	12
王东建	16/12	17/11	58.65±2.47	58.98±2.51	益气养阴方	6
徐聂	23/12	20/15	64.83±3.29	65.43±4.18	八珍汤	6
杨清乐	23/17	22/18	57.08±10.84	58.62±9.46	养金护肺汤	6
周婷婷	36/24	39/21	58.12±9.08	60.22±8.74	扶正抗癌方	12
邓海滨	61/36	59/39	65.8	64.90	抗瘤增效方	16

2.3　Meta 分析及用药规律分析

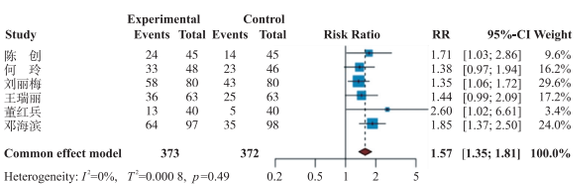
2.3.1　纳入文献质量评价

纳入的 56 篇文献中,有 38 篇[13,15,17,19,21,24,26,28-31,33,35-36,38,41-46,48,50-57,59-60,62-67]使用了随机数字表法,2 篇[14,23]使用了信封法,2 篇[18,32]使用了计算机随机法,1 篇[25]使用了抽签法,1 篇[22]使用了掷色子法,

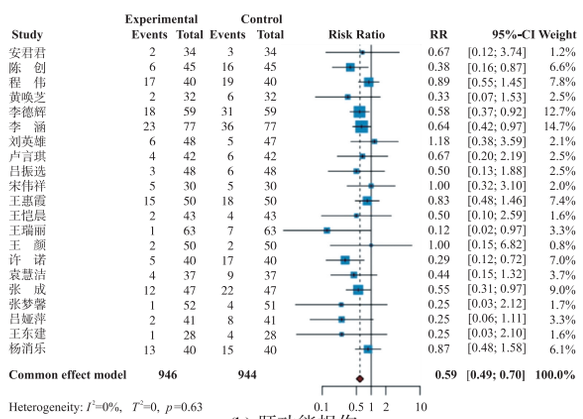
评为低风险,有 12 篇[16,20,27,34,37,39-40,47,49,58,61,68]仅提及随机而未告知具体随机方法,评为风险未知. 所有研究均未提及分配隐藏和是否施盲,评为风险未知. 所有研究数据完整性较好,评为低风险,见图 1(b).

2.3.2　1 年生存率

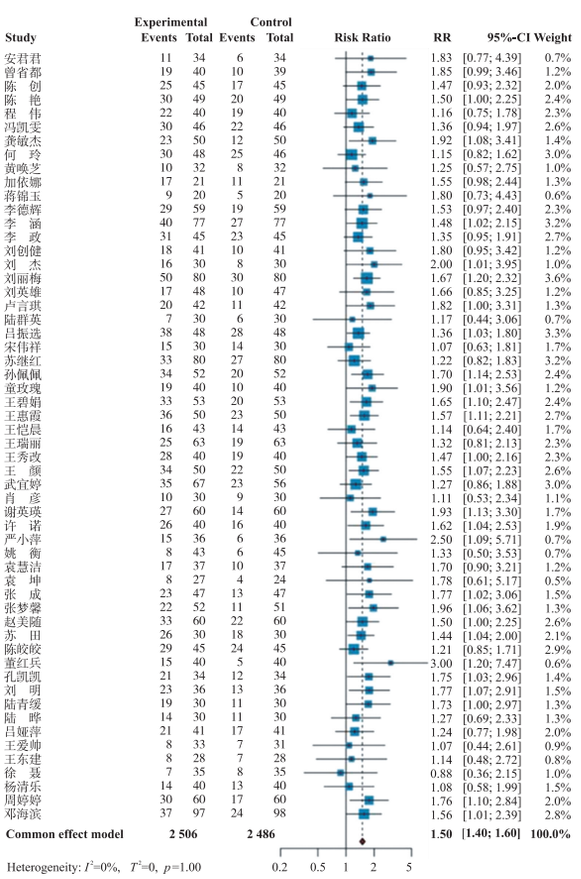
有 6 篇[15,19-20,23,33,52]研究报告了 1 年生存率,共 745 例患者. 各研究之间同质性较好(I^2 = 0%;P = 0.49),因此采用固定效应模型. 结果表明,与单纯化疗相比,中药联合化疗治疗 NSCLC 的 1 年生存率更高[RR = 1.57,95% CI(1.35;1.81),P<0.000 1],见图 2(a).



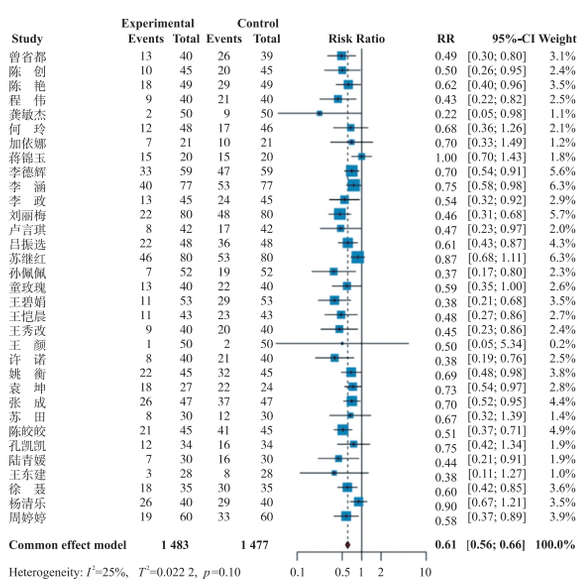
(a) 1年生存率



(b) 肝功能损伤



(c) 总有效率



(d) 胃肠道不良反应森林图

图 2　1 年生存率、肝功能损伤、总有效率、胃肠道不良反应森林图

Fig. 2　Forest plot of 1-year survival, forest plot of liver function damage, forest plot of total efficiency rate comparison, forest plot of gastrointestinal adversereaction

2.3.3　肝功能损伤

有 21 篇[13,15,18,24,28-29,35-36,40-42,49-52,54,59,61,63,65-66]研究报告了肝功能损伤,共 1 890 例患者. 各研究之间同质性较好(I^2 = 0%;P = 0.63),因此采用固定效应模型. 结果表明,与单纯化疗相比,中药联合化疗治疗 NSCLC 的肝功能损伤发生率更低[RR = 0.59,95% CI(0.49;0.70),P<0.000 1],见图 2(b).

2.3.4　总有效率

纳入的 56 篇研究均报告了总有效率,共 4 992 例患者(观察组 2 506 例,对照组 2 486 例). 各研究之间同质性较好(I^2 = 0%;P = 1),因此采用固定效应模型. 结果表明,与单纯化疗相比,中药联合化疗治疗 NSCLC 的疗效更好[RR = 1.50,95% CI(1.4 0;1.60),P<0.000 1],见图 2(c).

2.3.5　胃肠道不良反应

有 33 篇[14-18,22-23,25-30,33,36-37,41,43-46,48-49,51,53-54,58-59,61-62,64-65,68]研究报告了胃肠道不良反应,共 2 960 例患者. 各研究之间同质性较好(I^2=0%;P=0.63),因此采用固定效应模型. 结果表明,与单纯化疗相比,中药联合化疗治疗非小细胞肺癌的胃肠道不良反应发生率更低[RR = 0.61,95% CI(0.56;0.66),P<0.000 1],见图 2(d).

2.3.6　发表偏倚和敏感性分析

首先通过漏斗图对总有效率进行发表偏倚检验,结果见图 3(a). 通过漏斗图可知各研究在漏斗内分布较均匀,提示存在发表偏倚的可能性较小. 进一步通过 R 语言进行 Egger's 检验,得到 P=0.120 3(P>0.05),提示不存在发表偏倚. 对纳入文献采用逐一剔除的方法进行敏感性分析,合并效应量未受影响,表明本次研究的结果稳定可靠.

2.3.7　处方统计

纳入的 56 篇文献中,共收集到 57 首处方,涉及中药 172 味,总频次 734 次,使用频次最高的中药为黄芪、麦冬、甘草、白花蛇舌草、茯苓、北沙参、党参,见表 2.

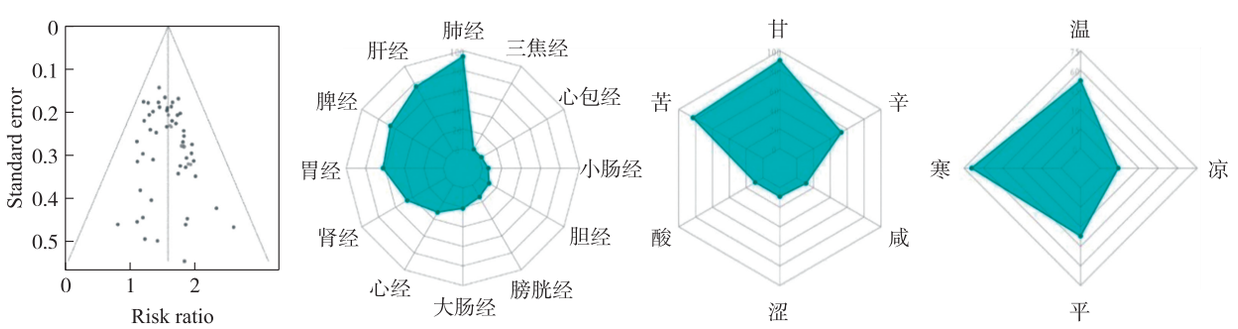
表 2　处方用药频次

Table 2　Frequency of drug application

药物	频次	药性	药味	归经
黄芪	42	温	甘	脾、肺经
麦冬	29	寒	甘、苦	心、肺、胃经
甘草	28	平	甘	心、胃、脾、肺经
白花蛇舌草	26	凉	甘、苦	胃、大肠、小肠经
茯苓	26	平	甘	心、肺、脾、肾经
北沙参	25	寒	甘、苦	肺、胃经
党参	22	平	甘	脾、肺经
浙贝	19	寒	苦	肺、心经
半枝莲	15	寒	辛、苦	肺、肝、肾经
陈皮	15	温	辛、苦	脾、肺经

2.3.8　性味归经分析

172 味中药主要归为肺经(94 次)、肝经(76 次),见图 3(b);药味以甘(90 次)、苦(83 次)为主,见图 3(c);药性以寒(69 次)、温(52 次)为主,见图 3(d).



(a) 总有效率漏斗图　(b) 归经雷达图　(c) 五味雷达图　(d) 四气雷达图

图 3　总有效率漏斗图、归经雷达图、五味雷达图、四气雷达图

Fig. 3　Funnel plot of total efficiency rate comparison, radar chart of sexual taste

2.3.9　关联规则分析

关联规则分析中设置 support>0.15、confidence>0.8,根据置信度排序,排名前 4 的药物组合为:天花粉-麦冬、玉竹-麦冬、北沙参-玉竹-麦冬、白术-黄芪-党参,见表 3.

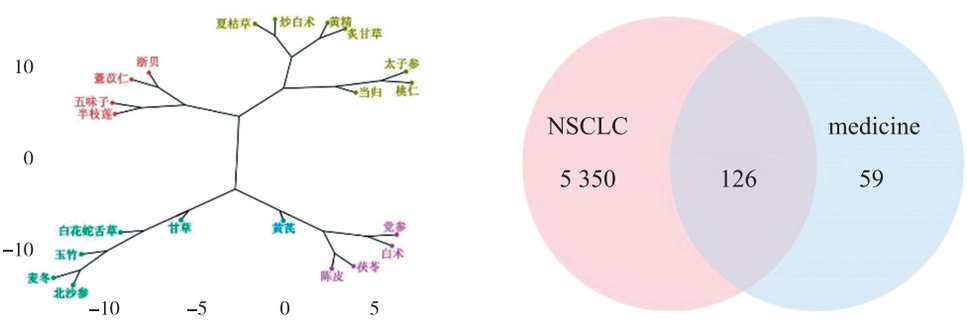
2.3.10　聚类分析

通过"factoextra"包对使用频次>8 的药物(26 味)进行分层聚类,得到 5 组聚类. 一类:半枝莲、五味子、浙贝、薏苡仁;二类:当归、太子参、桃仁、炙甘草、黄精、炒白术、夏枯草;三类:甘草、白花蛇舌草、麦冬、玉竹、北沙参;四类:黄芪;五类:党参、白术、茯苓、陈皮,见图 4(a).

表 3　药物关联规则

Table 3　Drug association rules

前项	后项	支持度	置信度	提升度
天花粉	麦冬	0.16	1.00	1.97
玉竹	麦冬	0.21	1.00	1.97
北沙参,玉竹	麦冬	0.19	1.00	1.97
白术,黄芪	党参	0.18	1.00	2.59
白术	党参	0.21	0.92	2.39
玉竹	北沙参	0.19	0.92	2.09
麦冬,玉竹	北沙参	0.19	0.92	2.09
白术,茯苓	党参	0.16	0.90	2.33
白花蛇舌草,半枝莲	黄芪	0.16	0.90	1.22
茯苓,甘草	党参	0.16	0.90	2.33



(a) 药物聚类　　(b) 药物与NSCLC交集靶点

图 4　药物聚类、药物与 NSCLC 交集靶点

Fig. 4　Cluster analysis, drug and NSCLC intersection targets

2.4　网络药理学分析

2.4.1　靶点收集

根据用药频次和关联规则分析结果(交集)得到 4 味关键中药:黄芪、麦冬、党参、北沙参. 从 TCMSP 和 BATMAN-TCM 中收集到 76 个成分,通过 SwissTargetPrediction 数据库收集到这些成分的潜在作用靶点 185 个. 从 OMIM、DisGeNET、GeneCards 数据库分别收集到 NSCLC 靶点 1 490、3 926、1 309 个,去重后得到 5 476 个. 得到药物和疾病交集靶点 126 个,见图 4(b). 根据各成分和靶点的相互关系,通过度值排序,得到 3 个关键成分:槲皮素、山柰酚、木犀草素.

2.4.2　富集分析

126 个交集靶点共富集到 109 条 KEGG 条目,主要通路为 PI3K-Akt 信号通路,见图 5(a);共富集到 2 038 条 GO 条目,涉及到生物学过程 1 747 条、细胞组分 93 条、分子功能 198 条,主要包括氧化应激反应、核受体活性等,见图 5(b). 通过 Cytoscape 绘制了 PI3K-Akt 通路与靶点和成分之间相互作用关系的通路-靶点-成分网络图,见图 5(c).

2.4.3　蛋白互作网络构建

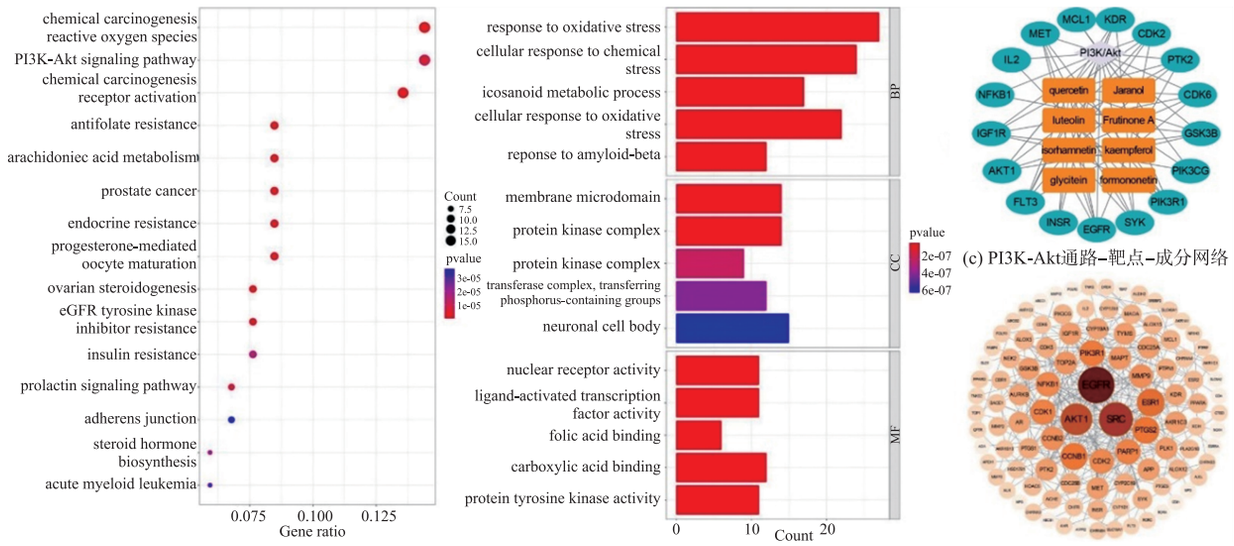
通过 STRING 数据库分析后得到 126 个节点、296 条边,将该网络导入 Cytoscape 进行分析和可视化,见图 5(d). 根据度中心性、介数中心性和接近中心性筛选到 3 个核心靶点:AKT1、EGFR、SRC.

2.4.4　分子对接

本研究将 3 个核心靶点 AKT1、EGFR、SRC 分别与 3 个关键成分槲皮素、山柰酚、木犀草素进行分子对接. 根据分子对接结果显示,各成分和靶点之间均能稳定结合,其中木犀草素和 AKT1 结合能最低(−6.74 Kcal/mol),因此后续将进一步探究木犀草素对肺腺癌 A549 细胞的影响,见图 6.

2.4.5　细胞活力测定

本实验探究了 8 个浓度的木犀草素在 2 个不同的时间点对 A549 细胞活力的影响. 结果表明,A549 细胞活力与木犀草素表现出剂量和时间依赖性,各处理组与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),见图 7. 从图中可以看出,以 60 μmol/L 的木犀草素处理 48 h 后,A549 细胞活力就受到显著抑制,因此后续实验以 60 μmol/L 浓度作为低浓度组,120 μmol/L 为高浓度组处理 A549 细胞.



(a) KEGG富集　(b) GO富集　(c) PI3K-Akt通路–靶点–成分网络　(d) PPI网络图

图 5　KEGG 富集、GO 富集、PI3K-Akt 通路–靶点–成分网络、PPI 网络图

Fig. 5　KEGG enrichment、GO enrichment、PI3K-Akt pathway-targets-ingredients network graph、PPI network graph

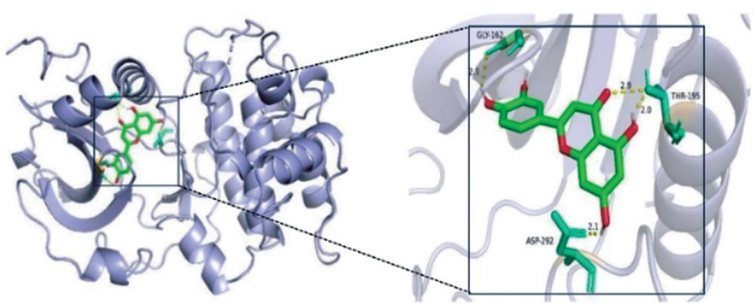
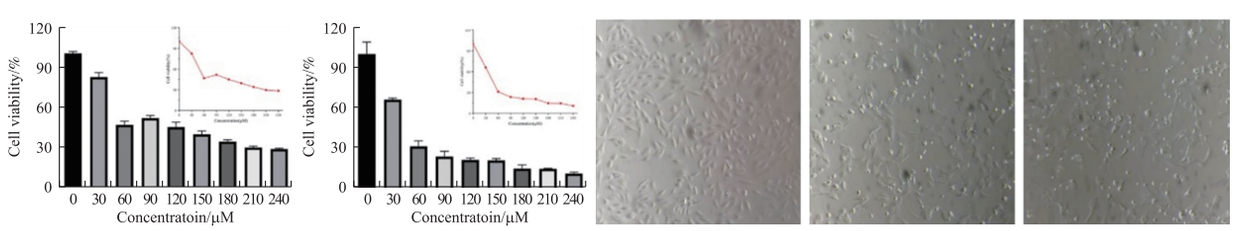


图 6　分子对接

Fig. 6　Molecular docking



(a) 木犀草素对A549细胞活力的影响 (24 h)　(b) 木犀草素对A549细胞活力的影响 (48 h)　(c) 形态观察对照组　(d) 低浓度组　(e) 高浓度组

图 7　细胞活力与形态观察

Fig. 7　Cell viability and morphology observation

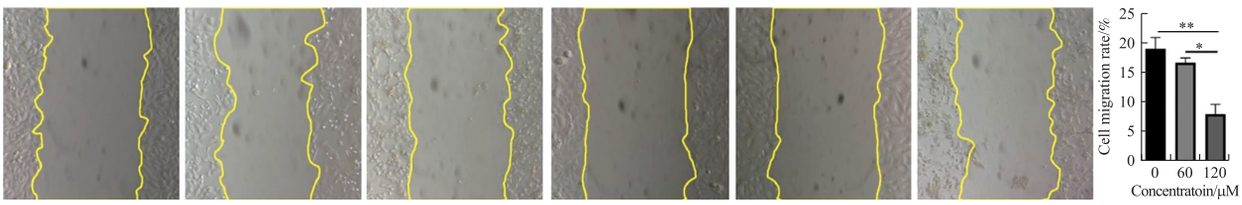
2.4.6　细胞形态观察

从倒置显微镜图中可以观察到,对照组细胞形态饱满,细胞呈多角形、不规则的铺路石状且细胞膜光滑,形态和活力良好,培养基中漂浮的细胞较少,而低浓度和高浓度给药组细胞形态纤细,伪足收缩,细胞表面有颗粒感,表明细胞由于受到了木犀草素的作用,导致其正常的生理过程受到影响,从而在形态上发生变化,并且由于木犀草素的杀伤作用,培养基中漂浮大量死细胞,这种形态变化和漂浮的死细胞随着给药浓度的上升越明显,这也进一步证明了木犀草素对 A549 细胞的增殖抑制和杀伤作用,见图 7.

2.4.7　细胞迁移

通过划痕实验探究了木犀草素对 A549 细胞迁移的影响,结果显示,对照组细胞的迁移率为 18.87%,而 60、120 μmol/L 给药组的细胞迁移率分别为 16.51%、7.85%,随着给药浓度的上升,其迁移率越低,低浓度组与对照组相比差异不具有统计学意义,高浓度组与对照组相比差异具有统计学意义(P<0.05),说明

木犀草素可抑制 A549 细胞的迁移,且与药物浓度具有剂量依赖性,见图 8.



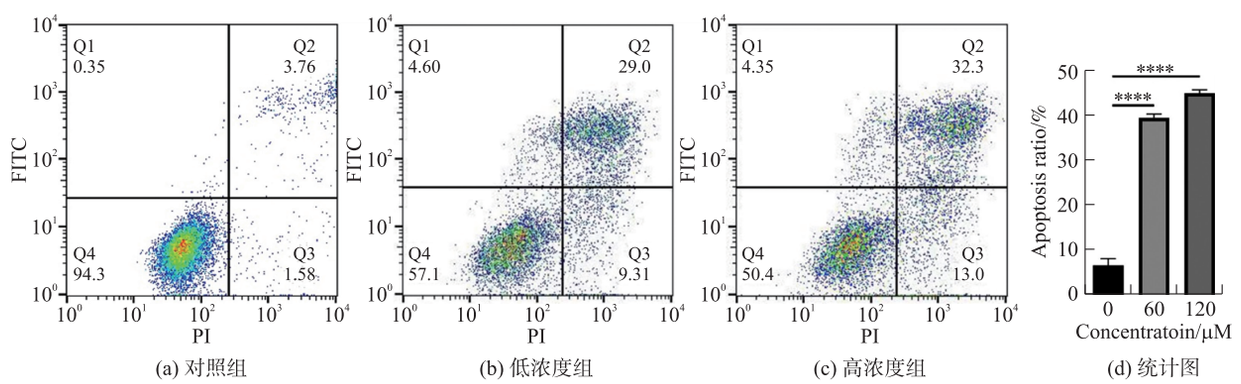
(a) 对照组 (0 h)　(b) 对照组 (48 h)　(c) 低浓度组 (0 h)　(d) 低浓度组 (48 h)　(e) 高浓度组 (0 h)　(f) 高浓度组 (48 h)　(g) 统计图

图 8　木犀草素对 A549 细胞迁移的影响

Fig. 8　The effect of luteolin on the migration of A549 cells

2.4.8　细胞凋亡

通过 FITC 和 PI 染色检测木犀草素对 A549 细胞凋亡的影响,0、60、120 μmol/L 组细胞凋亡率分别为 6.35%、39.27%、44.77%. 结果显示,随着给药浓度的上升,A549 细胞早期和晚期凋亡率均同步上升,与对照组相比,低浓度组和高浓度组差异均具有统计学意义(P<0.001),说明木犀草素可诱导 A549 细胞发生凋亡,见图 9.



(a) 对照组　(b) 低浓度组　(c) 高浓度组　(d) 统计图

图 9　木犀草素对 A549 细胞凋亡的影响

Fig. 9　Effect of luteolin on apoptosis of A549 cells

2.5　讨论

非小细胞肺癌是发病率最高的肿瘤之一,虽然分子靶向治疗等新型治疗手段不断发展,但化疗仍然是治疗非小细胞肺癌的主要手段,铂类化疗药物能有效抑制癌细胞的 DNA 复制,但其杀死癌细胞的同时也会对患者造成极大的毒副作用,引起患者骨髓抑制、胃肠道反应等严重不良反应,因此如何降低化疗的毒副作用,提高治疗效果和患者的生存质量是非常重要的问题[69-70]. 本研究通过 Meta 分析对中药联合化疗治疗 NSCLC 的疗效和安全性进行了系统评价,从结果可知,中药能有效提高 NSCLC 的治疗效果,降低化疗毒性、提高患者生存率. 但由于纳入的文献质量偏低,在治疗中忽略了分配隐藏和盲法实施,可能存在一定的局限性,尚需更多高质量的研究进一步验证.

《内经》载“邪之所凑,其气必虚”,中医认为肺癌病因是由于邪毒外侵、正气内虚,应当以理气化瘀、解毒、益气养血的原则进行治疗[71]. 本研究通过对 172 味中药进行分析发现,使用频次最高的几位中药多为补气药,筛选到的核心中药之一黄芪即为补气之药. 针对药味分析来看,甘药使用最多,甘药主补. 归经则主要归为肺经、肝经和脾经,符合病变部位在肺、常累及肝脾的情况. 本研究根据频次统计和关联规则分析筛选出的 4 味关键中药:麦冬、黄芪、党参、北沙参,其在抗肿瘤活性和临床应用上均见报道[72-75]. 麦冬味甘、微寒,归心经、肺经、胃经,其具有治肺燥干咳、吐血、肺痿、肺痈、虚劳烦热等功效. NSCLC 的高死亡率与其早期快速转移有关,预防癌细胞的转移对患者的生存率至关重要,而 Eph 受体在肿瘤血管生产和肿瘤转移中起着重要作用[76]. Chen 等研究表明,麦冬皂苷 B 可抑制 EphA2 的表达从而降低肺腺癌 A549 细胞的迁移能力[77]. 黄芪性温味甘,有补气固表之效,其含有黄酮类、皂苷类、多糖类等 200 余种成分,有很多研究已经报道了其抗肿瘤活性,如 Jia 等研究表明,黄芪皂苷 IV 能抑制 Akt/GSK-3β/β-catenin,促进 Bax 的表达而抑制 Bcl2 的表达,从而起到抗 NSCLC 的作用[78]. 同样也有研究报道了党参和北沙参的抗肿

瘤活性[74,79],可见中药在非小细胞肺癌及其他肿瘤治疗中有着巨大挖掘潜力. 本研究通过数据挖掘筛选出的 3 个核心成分经分子对接证明其与 AKT1、EGFR、SRC 等靶点结合稳定,具有潜在的抗 NSCLC 的活性,同时,在已有的研究中也证实这 3 个成分对多种肿瘤具有杀伤作用[80-82].

从 KEGG 富集分析结果中可以看出本研究筛选出的几味中药的作用靶点在 PI3K-Akt、FoxO 等信号通路富集显著,且与细胞周期、细胞黏附、EGFR 抑制剂的耐药等密切相关,已有的研究也证实了 PI3K-Akt、FoxO 等通路在肿瘤调控中的重要作用[83-86],它们对疾病的调控并非单独起作用,而是相互协同,组成了一个复杂庞大的调控网络共同对疾病进行调节,仅 PI3K-Akt 信号通路就与 mTOR、MAPK、FoxO、P53 等数十条通路相互联系,这也证实了中药通过多成分、多途径、多靶点治疗疾病的理论. 本研究通过 PPI 分析筛选到的核心靶点 AKT1,即 PI3K-Akt 通路的关键靶点之一. AKT1 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,它定位于染色体 14q32,在脑组织、心脏组织和肺组织中表达最多. AKT1 的异常激活会促使肿瘤细胞侵袭、迁移、增殖、抗凋亡能力增强[87-88]. AKT1 是 PI3K-Akt 信号通路中的重要靶标,受到其上游 PI3K 和 PTEN 的调控. 当 PI3K 受刺激活化后聚集到细胞膜上,将 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)磷酸化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)[89],然后 PIP3 作为第二信使与 AKT 相结合,使得 Thr308 和 Ser473 位点磷酸化而被激活,活化的 AKT 通过磷酸化作用激活 mTOR 信号通路,调控蛋白合成和细胞生长,从而促进细胞增殖、抑制细胞的凋亡. 而 *PTEN* 是目前已知的第 1 个具有磷酸酶活性的抑癌基因,它与 PI3K 相互拮抗[90],通过促进 PIP3 在 D3 位去磷酸化生成 PIP2,从而抑制 AKT 的激活. FOXOs 作为 PI3K-Akt 的下游通路依赖 AKT 的磷酸化调节,PI3K-Akt 的激活会导致 FOXO1、FOXO3 和 FOXO4 的 3 个位点发生磷酸化,促使 FOXOs 从细胞核中移出,导致 FOXOs 诱导的相关基因表达下调[91],其在癌症的发生和发展中参与了许多细胞过程,包括细胞增殖、凋亡、能量代谢以及对营养物质和生长因子变化产生的应激反应等[92].

本研究继而通过细胞实验探究了木犀草素对 A549 细胞增殖、活力、迁移和凋亡的影响,结果表明,木犀草素对 A549 细胞的增殖和活力具有积极的抑制作用,并且会抑制其迁移、诱导其凋亡,进一步证明了前述理论研究的结果. 已有的研究证明木犀草素对多种恶性肿瘤具有抑制作用[93-94],而其对非小细胞肺癌的抑制作用亦有报道[95]. 且有研究表明,木犀草素可与顺铂、Erastin 等其他治疗药物联合使用,并显示出积极的抗癌活性[96-98],其抗肿瘤的机制可能与 AKT/mTOR、p53-Dependent 等信号通路相关[99-100].

3　结论

本研究通过 Meta 分析对中药联合化疗治疗 NSCLC 的疗效及安全性进行了系统评价,结果表明,中药对于 NSCLC 治疗具有积极作用,进一步通过用药规律分析,找出了高频药物组合,并对这些药物的性味归经、聚类等进行了挖掘,筛选出了黄芪、麦冬、党参、北沙参这 4 味关键中药. 本研究进一步通过网络药理学分析方法研究了这几味中药治疗 NSCLC 的潜在作用靶点和关键途径,并进行了分子对接验证,最后通过细胞实验验证了关键成分木犀草素具有抑制 A549 细胞增殖、迁移,诱导其发生凋亡的作用. 这些结果为中药治疗 NSCLC 提供了一定依据,然而中药治疗疾病并不是仅依赖于少数成分和几个关键靶点,而是多成分、多靶点、多途径的. 因此,后续还需要对各种成分和机制进行进一步地验证,才能真正地认知中药治疗疾病的内在机制.

[参考文献]

[1] SIEGEL R L,MILLER K D,FUCHS H E,et al. Cancer statistics[J]. CA-A cancer journal for clinicians,2021,71(1):7-33.

[2] ZHENG R,ZHANG S,ZENG H,et al. Cancer incidence and mortality in China[J]. Journal of the national cancer center,2022,2(1):1-9.

[3] SUN D,LI H,CAO M,et al. Cancer burden in China:trends,risk factors and prevention[J]. Cancer biology & medicine,2020,17(4):879-895.

[4] TRAVIS W D,BRAMBILLA E,NICHOLSON A G,et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors:impact of genetic,clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. Journal of thoracic oncology,2015,10(9):1243-1260.

[5] ST C S,GOUDA H,SCHOTTE K,et al. Lung health,tobacco,and related products:gaps,challenges,new threats,and

suggested research[J]. American journal of physiology:lung cellular and molecular physiology,2020,318(5):L1004-L1007.
[6] UPADHYA A,YADAV K S,MISRA A. Targeted drug therapy in non-small cell lung cancer:Clinical significance and possible solutions-Part I[J]. Expert opinion on drug delivery,2021,18(1):73-102.
[7] ROCCO D,GREGORC V,DELLA G L,et al. New immunotherapeutic drugs in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC):from preclinical to phase I clinical trials[J]. Expert opinion on investigational drugs,2020,29(9):1005-1023.
[8] REN L,MO W,WANG L,et al. Matrine suppresses breast cancer metastasis by targeting ITGB1 and inhibiting epithelial to mesenchymal transition[J]. Experimental and therapeutic medicine,2020,19(1):367-374.
[9] GAI P,LI N,LIU M. Effect of combining traditional Chinese medicine with hormonal therapy on quality of life and tumor markers of prostate cancer patients[J]. Evidence based complementary alternative medicine,2021,2021:5061867.
[10] MENG W,ZENG X,GAO Y,et al. Efficacy of aidi injection and brucea javanica oil emulsion injection in rectal cancer during CapeOX adjuvant chemotherapy[J]. Biomed research international,2021,2021:2033353.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[12] JIMÉNEZ J,DOERR S,MARTÍNEZ-ROSELL G,et al. DeepSite:protein-binding site predictor using 3D-convolutional neural networks[J]. Bioinformatics,2017,33(19):3036-3042.
[13] 安君君. 培土生金汤联合化疗治疗肺脾气虚型中晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2019.
[14] 曾省都,陈红,刘春花. 扶正消癥汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 江西医药,2022,57(10):1370-1373.
[15] 陈创,王秀改,刘振昌. 益肺解毒汤对晚期非小细胞肺癌患者 TP 化疗方案的增效减毒作用研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2018,26(8):61-65.
[16] 陈皎皎,白平,彭爽,等. 清肺化积汤配合化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能及血清 MMP-9 水平的影响研究[J]. 四川中医,2018,36(7):102-105.
[17] 陈艳,孙连庆,胡粒山. 六君子汤加减对晚期非小细胞肺癌 GP 方案肺脾气虚型患者的作用机制研究[J]. 西部中医药,2022,35(1):119-123.
[18] 程伟,邢东炜. 益气养阴汤联合化疗一线药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中药材,2020,43(10):2565-2568.
[19] 邓海滨,王中奇,吴继,等. 抗瘤增效方结合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 97 例[J]. 上海中医药杂志,2014,48(4):32-35.
[20] 董红兵. 参芪蛇枝汤联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报,2016,31(12):1849-1851.
[21] 冯凯雯. 晚期 NSCLC 患者应用自拟扶正解毒宣肺方配合 GP 化疗方案对患者无进展生存期的影响[J]. 医学理论与实践,2020,33(21):3516-3518.
[22] 龚敏杰. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性评价[J]. 养生大世界,2021,20(21):147-148.
[23] 何玲,郭成龙,裴正学. 中医辨证分型联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 50 例疗效观察[J]. 国医论坛,2019,34(4):40-42.
[24] 黄唤芝. 参芪四物汤加减联合化疗对肺癌肺脾两虚证临床疗效观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2021.
[25] 加依娜·铁木尔汗,梁振玺. 中医辨证分型联合化疗在中晚期非小细胞肺癌治疗中的临床观察[J]. 光明中医,2018,33(21):3232-3233.
[26] 蒋锦玉. 清金抑瘤汤治疗中晚期非小细胞肺癌患者临床疗效及对血清 IL-2、IL-10 的影响[D]. 长沙:湖南省中医药研究院;湖南中医药大学,2008.
[27] 孔凯凯. 补肺化瘀汤结合一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2020,31(9):1362-1364.
[28] 李德辉,孙春霞,范焕芳. 六君子汤加减辅助晚期非小细胞肺癌化疗的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(36):5068-5071.
[29] 李涵,姬广辉,郭立杰. 八珍汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对化疗不良反应的影响研究[J]. 世界中医药,2018,13(9):2207-2210,2215.
[30] 李政,王巍,李康. 葶苈甘遂逐水饮联合胸腔内灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌伴恶性胸水临床疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(1):198-200.
[31] 刘创健,李竹英. 益气清热养阴法治疗晚期肺癌的临床疗效与免疫调节作用观察[J]. 中医药学报,2012,40(3):182-184.

[32] 刘杰. 健脾化痰祛湿方联合 DP 方案治疗脾虚痰湿型晚期非小细胞肺癌的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
[33] 刘丽梅,赖红华. 四君子汤合沙参麦冬汤加减治疗中晚期非小细胞肺癌 160 例[J]. 环球中医药,2018,11(1):123-126.
[34] 刘明,吴艳丽,曾荣. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(11):53-54.
[35] 刘英雄,徐复娟,徐宝秋,等. 益气养阴解毒方治疗Ⅳ期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医,2021,53(6):89-92.
[36] 卢言琪,孟启明,陈玉英,等. 参芪解毒汤辅助治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 世界中医药,2021,16(7):1113-1117.
[37] 陆青媛,武国生. 四君子汤合沙参麦冬汤加减对中晚期 NSCLC 的临床观察[J]. 光明中医,2020,35(10):1513-1516.
[38] 陆群英,刘俊波,杨红伟,等. 清肺散结汤配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 30 例临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2016,8(24):130-133.
[39] 陆烨,王晨洁,余蓉. 生脉饮加味联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中医学报,2014,29(10):1400-1402.
[40] 吕娅萍,李春,潘新有,等. 补中益气汤合沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(15):2773-2775.
[41] 吕振选,田国防,李春青,等. 补中益气汤、沙参麦冬汤加减、化疗三联治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国民康医学,2018,30(7):80-82.
[42] 宋伟祥,刘玉金,李浏博. “清肺消积方”配合介入化疗治疗老年晚期肺癌 30 例临床研究[J]. 江苏中医药,2018,50(4):34-37.
[43] 苏继红,王姣姣,张大明. 益气养精汤联合吉西他滨和顺铂化疗对中晚期肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2020,27(5):564-567.
[44] 苏田. 扶正培元汤联合 NP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 疗效及对血清 IFN-γ、TGF-β 和 IL-10 的影响[J]. 国际医药卫生导报,2020,26(20):3059-3061.
[45] 孙佩佩,綦丰光,张颖颖,等. 麦门冬汤合苇茎汤加减治疗肺癌化疗患者的临床观察[J]. 世界中医药,2020,15(13):1967-1971.
[46] 童玫瑰,查名宝,许林利. 养阴清热方联合含铂类化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 癌症进展,2019,17(21):2516-2519.
[47] 王爱帅. 加味芪莲合剂治疗晚期 NSCLC 临床观察及黄芪甲苷抗肿瘤免疫机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2020.
[48] 王碧娟,葛巧. 中西医结合治疗非小细胞肺癌临床观察[J]. 新中医,2016,48(10):163-165.
[49] 王东建. 益气养阴中药联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(16):80-81.
[50] 王惠霞. 益气养阴汤辅助培美曲塞联合顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床效果[J]. 河南医学研究,2021,30(11):2072-2074.
[51] 王恺晨,柳正植,彭煜,等. 参赭镇气汤联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中成药,2022,44(3):785-789.
[52] 王瑞丽. 化疗联合健脾补肺汤治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者毒副反应、生存质量的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(19):68-71.
[53] 王秀改,刘振昌,陈创. 益气养阴法联合含铂化疗方案治疗中晚期 NSCLC 患者的临床疗效及对免疫功能、VEGF、IL-6 和 MMP-9 水平的影响[J]. 四川中医,2021,39(12):88-91.
[54] 王颜. 补肺化瘀汤治疗晚期非小细胞肺癌的效果及对血清 CA125、EGFR 表达的影响[J]. 医学理论与实践,2021,34(15):2624-2625.
[55] 武宜婷,渠景连,郭楠楠,等. 补阳还五汤联合 GP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中国医药导报,2018,15(36):113-116.
[56] 肖彦. 健脾益肾、化瘀散结法配合紫杉醇脂质体治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2015.
[57] 谢英瑛,徐溶慧. 沙参麦冬汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的效果及对患者免疫功能的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(26):137-139.
[58] 徐聂,肖敏伟,罗婷,等. 八珍汤辅助化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(19):128-129.

[59] 许诺,张祺箐,冯正权. 沙参麦冬汤加味方联合化疗对阴虚毒热证非小细胞肺癌患者的影响[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(1):21-26.
[60] 严小萍,杨杰,沈爱云. 清肺消瘤汤内服联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(3):284-286.
[61] 杨清乐. 养金护肺汤联合 GP 方案治疗气阴两虚型中晚期 NSCLC 患者临床观察[D]. 郑州:河南中医药大学,2016.
[62] 姚衡,姚德蛟. 血府逐瘀汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型中晚期非小细胞肺癌 45 例[J]. 湖南中医杂志,2021,37(11):57-60.
[63] 袁慧洁,杨国亮. 自拟养肺抗癌方联合一线化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(9):972-975.
[64] 袁坤. 固肺消积饮联合支气管动脉化疗灌注治疗对老年局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2020.
[65] 张成. 祛毒扶正汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者癌因性疲乏、化疗耐受性的影响[J]. 四川中医,2019,37(1):107-109.
[66] 张梦馨,祝云鹤,白月琴,等. 培元抗癌汤联合 NP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(15):2108-2111.
[67] 赵美随. 金福安汤联合 TP 方案治疗对Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌脾虚痰湿型患者中医症候积分、生存质量及血清 CEA、CY211 水平的影响[J]. 四川中医,2018,36(7):105-108.
[68] 周婷婷. 扶正抗癌方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察及其抗肿瘤机制的研究[D]. 扬州:扬州大学,2019.
[69] 郑威,黄杰. 胸腔镜肺叶切除术对非小细胞肺癌患者炎性因子及免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志,2017,32(2):295-298.
[70] 欧阳怡然,李和根. 化疗联合中药对非小细胞肺癌术后辅助治疗作用的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(4):172-176.
[71] 张晋韬,吴万垠. 紫龙金片治疗老年非小细胞肺癌的真实世界疗效分析[J]. 中草药,2022,53(22):7177-7182.
[72] TAO X,ZHANG X,FENG F. Astragalus polysaccharide suppresses cell proliferation and invasion by up-regulation of mir-195-5p in non-small cell lung cancer[J]. Biological & pharamaceutical bulletin,2022,45(5):553-560.
[73] CHEN M,LI Y,LIU Z,et al. Exopolysaccharides from a Codonopsis pilosula endophyte activate macrophages and inhibit cancer cell proliferation and migration[J]. Thoracic cancer,2018,9(5):630-639.
[74] WU J,GAO W,SONG Z,et al. Anticancer activity of polysaccharide from Glehnia littoralis on human lung cancer cell line A549[J]. International journal of biological macromolecules,2018,106:464-472.
[75] CHENG Z,LI Z,GU L,et al. Ophiopogonin B alleviates cisplatin resistance of lung cancer cells by inducing Caspase-1/GSDMD dependent pyroptosis[J]. Journal of cancer,2022,13(2):715-727.
[76] TANDON M,VEMULA S V,MITTAL S K. Emerging strategies for EphA2 receptor targeting for cancer therapeutics[J]. Expert opinion on therapeutic targets,2011,15(1):31-51.
[77] CHEN M,HU C,GUO 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]. Oncology reports,2018,40(3):1339-1347.
[78] JIA L,LV D,ZHANG S,et al. Astragaloside IV inhibits the progression of non-small cell lung cancer through the Akt/GSK-3β/β-Catenin pathway[J]. Oncology research,2019,27(4):503-508.
[79] LUAN Y P,LI Q F,WU S G,et al. Tsoong induces apoptosis and inhibits proliferation,migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. Molecular medicine reports,2018,17(3):3527-3536.
[80] PAN J,CAI X,ZHENG X,et al. Luteolin inhibits viability,migration,angiogenesis and invasion of non-small cell lung cancer vascular endothelial cells *via* miR-133a-3p/purine rich element binding protein B-mediated MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Tissue cell,2022,75:101740.
[81] WANG Y,CHEN X,LI J,et al. Quercetin antagonizes esophagus cancer by modulating miR-1-3p/TAGLN2 pathway-dependent growth and metastasis[J]. Nutrition and cancer,2022,74(5):1872-1881.
[82] QIU W,LIN J,ZHU Y,et al. Kaempferol modulates DNA methylation and downregulates DNMT3B in bladder cancer[J]. Cellular physiology and biochemistry,2017,41(4):1325-1335.
[83] BAHRAMI A,KHAZAEI M,HASANZADEH M,et al. Therapeutic potential of targeting PI3K/AKT pathway in treatment of colorectal cancer:rational and progress[J]. Journal of cellular biochemistry,2018,119(3):2460-2469.

[84] HU B,QIN C,LI L,et al. Midkine promotes glioblastoma progression via PI3K-Akt signaling[J]. Cancer cell international,2021,21(1):509.

[85] SHORNING B Y,DASS M S,SMALLEY M J,et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer:At the crossroads of AR,MAPK,and WNT signaling[J]. International journal of molecular sciences,2020,21(12):4507.

[86] PANG X,ZHOU Z,YU Z,et al. Foxo3a-dependent miR-633 regulates chemotherapeutic sensitivity in gastric cancer by targeting Fas-associated death domain[J]. RNA biology,2019,16(2):233-248.

[87] TIWARI V,KAMRAN M Z,RANJAN A,et al. Akt1/NFκB signaling pathway activation by a small molecule DMA confers radioprotection to intestinal epithelium in xenograft model[J]. Free radicical biology and medicine,2017,108:564-574.

[88] ADIL M S,KHULOOD D,SOMANATH P R. Targeting Akt-associated microRNAs for cancer therapeutics[J]. Biochem pharmacol,2021,189:114384.

[89] PENE F,CLAESSENS Y E,MULLER O,et al. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mTOR/P70S6-kinase pathways in the proliferation and apoptosis in multiple myeloma[J]. Oncogene,2002,21(43):6587-6597.

[90] LI S J,SUN S J,GAO J,et al. Wogonin induces Beclin-1/PI3K and reactive oxygen species-mediated autophagy in human pancreatic cancer cells[J]. Oncology letters,2016,12(6):5059-5067.

[91] 张仙宏,魏萌萌,袁冬冬,等. 转录因子 FOXOs 家族调控肿瘤生物学功能的研究进展[J]. 生理学报,2022,74(5):843-855.

[92] EIJKELENBOOM A,BURGERING B M. FOXOs:signalling integrators for homeostasis maintenance[J]. Nature reviews molecular cell biology,2013,14(2):83-97.

[93] YAJIE D,FENG L,ZHAOYAN LI,et al. Efficacy of luteolin on the human gastric cancer cell line MKN45 and underlying mechanism[J]. Journal of traditional Chinese medicine,2023,43(1):34-41.

[94] KRIFA M,LELOUP L,GHEDIRA K,et al. Luteolin induces apoptosis in BE colorectal cancer cells by downregulating calpain,UHRF1,and DNMT1 expressions[J]. Nutrition and cancer,2014,66(7):1220-1227.

[95] PAN J,CAI X,ZHENG X,et al. Luteolin inhibits viability,migration,angiogenesis and invasion of non-small cell lung cancer vascular endothelial cells *via* miR-133a-3p/purine rich element binding protein B-mediated MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Tissue cell,2022,75:101740.

[96] ÖZERKAN D. The determination of cisplatin and luteolin synergistic effect on colorectal cancer cell apoptosis and mitochondrial dysfunction by fluorescence labelling[J]. Journal of fluorescence,2023,33(3):1217-1225.

[97] ZHENG Y,LI L,CHEN H,et al. Luteolin exhibits synergistic therapeutic efficacy with erastin to induce ferroptosis in colon cancer cells through the HIC1-mediated inhibition of GPX4 expression[J]. Free radicical biology medicine,2023,208:530-544.

[98] WU B,ZHANG Q,SHEN W,et al. Anti-proliferative and chemosensitizing effects of luteolin on human gastric cancer AGS cell line[J]. Molecular and cellular biochemistry,2008,313(1/2):125-132.

[99] WU H T,LIN J,LIU Y E,et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression via the AKT/mTOR signaling pathway[J]. Phytomedicine,2021,81:153437.

[100] YOO H S,WON S B,KWON Y H. Luteolin induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells *via* p53-dependent pathway[J]. Nutrition and cancer,2022,74(2):677-686.

[责任编辑:黄　敏]