

白花蛇舌草治疗非小细胞肺癌的药理机制及研究进展

彭蓓¹, 李仁廷², 严强东¹, 边文丽¹, 冯岩玉¹, 王青云¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 非小细胞肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其早期症状不明显,多数患者错过最佳治疗时机。目前非小细胞肺癌的主要治疗方法包括:手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等。治疗带来的不良反应明显且易产生耐药,肿瘤复发转移风险较高,多数患者预后不佳。随着中医药抗肿瘤研究的不断深入,在抗肿瘤、减少不良反应方面取得了显著成果,探索中药抗肿瘤机制,受到了人们广泛的关注。中医认为正虚与邪毒相互作用,痰、湿、瘀、毒等蕴结于肺脏,日久成积,白花蛇舌草作为临床常用中药,功可清热解毒、利尿消肿、活血止痛。现代药理学研究发现白花蛇舌草含有黄酮类、萜类、蒽醌类及甾醇类等抗癌活性成分。该研究对白花蛇舌草有效成分的药理作用及其治疗非小细胞肺癌的药理机制进行综述,并对白花蛇舌草的药对及复方进行归纳梳理,为非小细胞肺癌的相关研究及临床治疗提供参考价值。

关键词: 白花蛇舌草; 非小细胞肺癌; 抗肿瘤; 药理机制; 综述

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0174-06

A Review of Pharmacological Mechanism and Research Progress of Baihuasheshecao (Hedyotis Diffusa) Against Non-small Cell Lung Cancer

PENG Bei¹, LI Renteng², YAN Qiangdong¹, BIAN Wenli¹, FENG Yanyu¹, WANG Qingyun¹
(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer is one of the most common malignant tumors, its early symptoms are not obvious, most patients miss the best treatment opportunity. At present, the main treatment methods of non-small cell lung cancer include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy and so on. The toxic side effects brought by treatment are obvious and easy to produce drug resistance, the risk of tumor recurrence and metastasis is high, and the prognosis of most patients is poor. With the deepening of the anti-tumor research of traditional Chinese medicine, remarkable results have been achieved in anti-tumor and reducing adverse reactions, and the exploration of the anti-tumor mechanism of traditional Chinese medicine has been widely concerned by people. Traditional Chinese medicine believes that positive vacuity interacts with evil poison, phlegm, dampness, stasis, poison and so on accumulate in the lung, and accumulate over time. As a commonly used traditional Chinese medicine in clinical practice, Baihuasheshecao (Hedyotis Diffusa) can clear heat and detoxify, reduce swelling by diuresis, promote blood circulation and relieve pain. Modern pharmacological studies have found that the herb contains flavonoids, terpenoids, anthraquinones and sterols. In this study, the pharmacological effects of the active components and the pharmacological mechanism of the treatment of non-small cell lung cancer were reviewed, and the drug combinations and compounds of the herb were summarized, providing reference value for the related research and clinical treatment of non-small cell lung cancer.

Keywords: Baihuasheshecao (Hedyotis Diffusa); non-small cell lung cancer; antitumor; pharmacological mechanisms; review

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,具有发病率致死率高的特点,对人民群众生命健康造成严重威胁^[1-3]。肺癌根据组织学分为小细胞肺癌(Small-Cell Lung Cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC)两大类型^[4], NSCLC 包括鳞癌、腺癌、大细胞癌,约占肺癌总例的85%左右^[5]。NSCLC 发病机制尚不十分明确,但有证据显示与遗传因素、吸烟、环境污染等导致DNA结构损伤,组织内分子信号通路异常激活有关^[6]。早中期NSCLC患者首选手术切除、术后辅助治疗,晚期以放化疗、靶向药物治疗、免疫治疗为主^[7]。这些治疗方法取得了一定疗效,但术后复发转移、耐药以及相关不良反应等问题严重影响患者的生活质量,如何在保证

NSCLC患者生活质量的前提下控制肿瘤进展是临床医生面临的一大难题。

中医认为肺癌的发生不离“痰”“瘀”“毒”“虚”四大要素。《难经·论五脏积病篇》记载:“肺之积,名曰息贲,在右肋下,覆大如杯。”《医宗金鉴·积聚》阐述“积”的形成:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。《杂病源流犀烛》云:“气不通,为痰,为食,为血……正不得制之,遂结成形而有块”。肺脏正气虚弱,痰浊瘀毒结聚,积久发为癌,属于“肺积”“息贲”范畴^[8-9]。肺癌病理过程虽复杂,但总由正气亏虚、癌毒留著为主。癌毒一旦留结,阻碍经络气机运行,津液不能正常输布则留结为痰,血液不能正常运行则停留为瘀,癌毒与痰瘀搏结形成肿块。白花

基金项目: 陕西省中医药管理局科研课题(2019-ZZ-JC043); 陕西省名中医传承工作室建设项目(2019003)

作者简介: 彭蓓(2000-),女,陕西商洛人,硕士在读,研究方向: 中西医结合肿瘤内科疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 李仁廷(1964-),男,河南开封人,教授、主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向: 中西医结合肿瘤临床、科研及教学工作。

蛇舌草主要功效为清热解毒、利湿消肿,可用于治疗各类癌肿。现代研究表明,白花蛇舌草含有萜类、蒽醌类、黄酮类及甾醇类^[10]等化合物,可通过多成分、多通路、多靶点协同发挥抗NSCLC作用。多项数据挖掘研究结果表明,白花蛇舌草是治疗肺癌的高频单味中药之一^[11-13]。本研究通过探索NSCLC的发病机制及白花蛇舌草活性成分的药理作用,对白花蛇舌草治疗NSCLC的机制进行探究,以期对NSCLC的进一步研究及临床治疗提供参考。

1 白花蛇舌草的研究概况

白花蛇舌草为茜草科耳草属白花蛇舌草(*Hedyotis diffusa* Willd)的干燥带根全草^[20],又名二叶葎、白花十字草、鹤舌草、龙舌草,其性寒,味苦、甘,归心、肺、胃、大肠、小肠经,现主产于广西、广东、云南、福建等地。白花蛇舌草是我国传统抗肿瘤中药,主要功效为清热解毒、消肿止痛、利湿通淋,可用于治疗癌肿、疮疡肿痛、虫蛇咬伤、湿热黄疸、热淋涩痛等症^[14]。白花蛇舌草首次出现于《广西中药志》^[15],文中记载:“治小儿疳积,毒蛇咬伤,癌肿。外治白泡疮,蛇癩疮。”《千金翼方》^[16]记载:“蛇舌,味酸,平,无毒,主除留血,惊气,蛇病,生大水之阳,四月采花,八月采根”。《泉州本草》^[17]记载:“清热散瘀,消痈解毒”。通过对国医大师潘敏求、周仲英,名老中医荣远明、徐荷芬、张念志教授、赵英杰教授等治疗NSCLC用药规律分析,发现均善用“清热解毒”之法,白花蛇舌草为核心药物之一,与它药配合发挥减毒增效作用。白花蛇舌草与半枝莲相配伍,半枝莲清热解毒、散瘀活血,二药合用清肺抗癌、化瘀解毒。白花蛇舌草配夏枯草,清热消肿、解毒散结。白花蛇舌草配黄芪,益气解毒、健脾利湿。白花蛇舌草配车前子,清热解毒、利湿通淋。白花蛇舌草合山慈菇,清热解毒、软坚散结。

现代药理学表明,目前已从白花蛇舌草中分离出黄酮类、萜类、甾体类、蒽醌类、挥发油类、多糖类、酚类化合物及其衍生物等约170种化合物,其药理作用广泛,具有抗肿瘤^[18]、消炎镇痛^[19]、调节免疫^[20]、抗氧化^[21]等作用,但关于白花蛇舌草在NSCLC方面的药理研究较少,因此通过对NSCLC的发病机制及白花蛇舌草的药理作用进行研究,对白花蛇舌草治疗NSCLC的机制进行综述。

2 白花蛇舌草治疗NSCLC药理作用研究进展

2.1 抗“炎-癌”转换

炎症与癌症之间存在密切联系^[22]。炎症促进恶性肿瘤细胞的增殖^[23],炎症因子在“炎-癌”转化中起重要作用,包括:肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)等。目前已知炎症致癌与多条信号通路密切相关^[18],白花蛇舌草作用于这些信号通路发挥抗“炎-癌”转换作用,具体机制如下。

2.1.1 NF- κ B信号通路

核因子 κ B(NF- κ B)信号通路是机体内典型的促炎通路。TNF- α 是全身炎症反应的核心细胞因子,通过激活NF- κ B信号通路促进“炎-癌”转化。槲皮素和豆甾醇分别为白花蛇舌草内含的黄酮类和甾醇类抗肿瘤活性成分。SUL OJ等^[24]研究表明,在槲皮素的作用下,人肺上皮A549细胞中NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B- α)的降解以及p65的核易

位受到抑制,NF- κ B通路失活,炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平下调,从而抑制细胞中氧化应激和炎症的发生。AHMAD KHAN M等^[25]通过实验证明,豆甾醇通过抑制NF- κ B p65通路活化,下调炎症介质TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及COX-2表达水平,上调抗炎因子IL-10水平,减轻炎症反应。CHEN等^[26]研究发现,白花蛇舌草总黄酮显著抑制LPS诱导的RAW264.7细胞中一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- α 、IL-7 β 等促炎因子mRNA的表达,抑制I κ B- α 的磷酸化以及p65和NF- κ B活化,细胞内c-Jun氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)、p38的磷酸化水平显著降低,认为白花蛇舌草总黄酮的抗炎作用是通过阻断NF- κ B和MAPK信号通路激活,继而下调炎症介质表达而实现。因此,白花蛇舌草能够抑制NF- κ B信号转导,有效控制炎症反应。

2.1.2 IL-6/JAK2/STAT3信号通路

IL-6是典型的促炎细胞因子,也可作为恶性肿瘤预测因子^[27]。白介素-6/Janus激酶-2/信号转导和转录激活因子3(IL-6/JAK2/STAT3)信号通路参与全身炎症反应,与肿瘤的起始与进展密切相关。山柰酚是白花蛇舌草内含的黄酮类成分。BASU等^[28]研究发现,在高浓度山柰酚作用下,细胞中IL-6诱导的STAT3在Tyr 705位点的磷酸化受到抑制,COX-2表达下调,山柰酚可通过靶向STAT3信号通路缓解炎症反应。白花蛇舌草中提取的环烯醚萜苷类成分——2-羟基-3-甲基蒽醌(HMA),具有广谱抗炎作用。SUN等^[29]实验研究发现,HMA以剂量依赖性方式抑制IL-6诱导的A549细胞中JAK2、STAT3酪氨酸磷酸化,抑制A549细胞生长,并且显著降低了细胞中粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、IL-6、IL-6R、TNF- α 等炎症介质水平。因此,白花蛇舌草能够诱导IL-6/JAK2/STAT3信号通路失活,发挥抗炎、抗肿瘤作用。

2.1.3 5-LOX信号通路

5-脂氧合酶(5-LOX)是炎症反应的重要参与者,在多种肿瘤中出现异常高表达,对炎症及癌症具有重要意义。HALL等^[30]对肺腺癌小鼠模型进行实验,结果表明在高Myc基因表达的肺癌组织中,花生四烯酸水平显著增加,通过COX-2及5-LOX途径代谢产物增加,促进了肺癌的发展。阻断5-LOX和COX-2途径后肿瘤细胞凋亡数量增加、瘤负荷明显降低,下游IL-6、IL-12、IFN- γ 和TNF- α mRNA及蛋白表达减少,炎症反应受到抑制。通过石油醚脱色处理后的白花蛇舌草提取物,其乙酸乙酯部位5-LOX抑制率可达66.98%^[31],有效控制5-LOX介导的炎症反应。因此,白花蛇舌草通过抑制5-LOX信号转导,下调炎症因子水平,控制炎症反应。

2.1.4 TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路

Toll样受体(TLRs)属于一种模式识别受体(PPRs),在炎症反应的启动过程中起关键作用。LPS是Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子- κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路的主要激动剂^[32]。受到LPS刺激时,MyD88通过活化的Toll/IL-1受体结构域(TIR)与TLR4相结合形成复合体,相关激酶结合至该复合体上被磷酸化而激活,最终激活转录

因子NF- κ B,促进IL-6、TNF- α 的产生,诱发炎症反应^[33-34]。TAN等^[35]研究发现,HMA能够显著抑制RAW 264.7细胞中LPS诱导的TLR4表达,抑制IKB磷酸化及p65的核易位,阻断NF- κ B通路激活。此外,HMA显著抑制LPS诱导产生的TNF- α 、IL-6、IL- β 等炎症因子。因此,白花蛇舌草提取物HMA通过阻断TLR4/MyD88/NF- κ B通路,进一步发挥抗炎作用。

2.1.5 MAPK信号通路

齐墩果酸(OA)和熊果酸(UA)是白花蛇舌草中的三萜类化合物。YU等^[36]研究发现,在OA的作用下,LPS诱导的RAW 264.7细胞中ERK1/2、JNK1/2、p38磷酸化被抑制,阻断了LPS对丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的过度激活,发挥抗炎作用。余超等^[37]研究表明,UA对LPS诱导的A549细胞中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的mRNA表达具有显著抑制作用,其抗炎机制是通过p38 MAPK通路实现的。槲皮素能够阻止TNF- α 直接激活ERK、JNK等,抑制炎症基因表达和相关蛋白产生,控制炎症反应^[38]。郭新邓等^[39]发现白花蛇舌草正丁醇提取部位抗炎效果最佳,在其作用下RAW 264.7细胞中p38和JNK的mRNA表达均显著下调,抗炎作用可能与抑制MAPK信号通路有关。

综上所述,白花蛇舌草作用于NF- κ B通路、IL-6/JAK2/STAT3通路、5-LOX通路、TLR4/MyD88/NF- κ B通路、MAPK通路等多条信号通路,调控相关靶基因表达及下游炎症因子水平,抑制“炎-癌”转换,从而发挥抗NSCLC作用。

2.2 抑制NSCLC血管生成

血管生成对NSCLC肿瘤组织的生长和转移至关重要。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路激活,启动血管生成过程。白花蛇舌草中的活性成分山柰酚,以浓度依赖性方式抑制内皮细胞(EC)的迁移,抑制PI3K/AKT/mTOR通路的激活,降低了EC中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)的活化,抑制微血管的生长,发挥抗肿瘤作用^[40]。LEE等^[41]通过体外实验发现OA作用于人脐静脉内皮细胞时抑制VEGF/VEGFR-2轴,下游ERK1/2蛋白水平下调,抑制了由VEGF诱导的血管生成。贾羲等^[42]用白花蛇舌草多糖对Lewis肺癌模型小鼠灌胃21 d后发现,小鼠血清中HIF-1 α 、VEGF、基质金属蛋白酶2(MMP-2)水平及三者mRNA表达显著降低,抑制肿瘤血管生成。

综上所述,白花蛇舌草通过靶向PI3K/Akt/mTOR信号通路,调控VEGF/VEGFR-2轴及相关靶蛋白,抑制NSCLC肿瘤血管生成。

2.3 调控细胞侵袭和转移

癌细胞转移涉及多个复杂级联过程,成为NSCLC具有侵袭性的主要原因,上皮-间充质转化(EMT)是导致原发肿瘤转移的重要事件之一。JO等^[43]研究发现,在A549细胞中,山柰酚通过下调AKT1介导的Smad3在Thr179位点的磷酸化,抑制转化生长因子 β 1(TGF- β 1)诱导的MMP-2激活及EMT,阻止NSCLC侵袭和转移。RUAN等^[44]通过对人NSCLC H1975细胞的体外研究表明,TGF- β 1

诱导E-钙黏蛋白下调,N-钙黏蛋白上调,在UA的作用下EMT标志物变化受到抑制,此外UA还能够下调TGF- β 1介导的MMP-2和MMP-9活性,抑制细胞迁移和侵袭。进一步研究发现,细胞中整合素 α V β 5水平降低,表明UA通过抑制TGF- β 1/ α V β 5信号通路来抑制H1975细胞中的EMT。

综上所述,白花蛇舌草通过抑制TGF- β 1诱导的相关靶蛋白表达及EMT,发挥抗肿瘤作用。

2.4 诱导线粒体途径细胞凋亡

半胱天冬酶(caspase)是一种内溶性蛋白酶,在细胞凋亡过程中承担关键角色。 β -谷甾醇是白花蛇舌草中的主要甾体类化合物,具有诱导细胞凋亡的作用。RAJAVEL等^[45]将 β -谷甾醇作用于A549细胞,经蛋白质免疫印迹分析发现,处理组中出现了ADP-核糖聚合酶(PARP)以及caspase-3的裂解形式,且caspase-9表达上调,还发现 β -谷甾醇能够降低线粒体膜电位,激活细胞色素C释放,下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达,上调促凋亡蛋白Bax表达,证实了 β -谷甾醇通过线粒体依赖途径诱导人NSCLC A549细胞凋亡。CHEN等^[46]通过体外研究UA对人肺癌NCI-H292细胞的影响,发现UA能够降低线粒体膜电位,导致细胞色素C释放,激活caspase-7,线粒体释放凋亡诱导因子(AIF)和核酸内切酶(Endo G)至胞内,从而通过线粒体途径诱导细胞凋亡。白桦脂酸(BA)是白花蛇舌草中的一种三萜类成分。ZHAN等^[47]研究表明,BA能够抑制紫杉醇耐药性人肺癌H460细胞生长,诱导G2/M细胞周期停滞,线粒体膜电位丧失,Bcl-2/Bax比例失衡,表明BA通过线粒体途径以剂量依赖性方式诱导紫杉醇耐药性人肺癌H460细胞凋亡。

因此,白花蛇舌草可作用于多个靶点调控细胞凋亡相关蛋白水平,诱导线粒体途径细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

2.5 调节机体免疫功能

肿瘤的发生与免疫系统功能密切相关,免疫治疗具有不良反应少、安全有效等优点,成为肿瘤治疗的重要组成部分。李丛元等^[48]通过白花蛇舌草多糖灌胃Lewis肺癌荷瘤小鼠14 d后发现,给药组小鼠胸腺及脾脏指数显著升高,小鼠体内CD₃⁺、CD₄⁺T细胞比例以及CD₄⁺/CD₈⁺比值较模型组显著上调,血清中TNF- α 、IFN- γ 、IL-2水平升高,VEGF、IL-4、IL-10水平降低,表明白花蛇舌草多糖通过抑制Th1/Th2向Th2漂移,保护免疫器官、提高免疫功能,从而发挥抗肿瘤作用。冯祺等^[49]治疗晚期NSCLC患者在GP方案基础上联合白花蛇舌草注射液,3个疗程后观察到患者体内CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平均高于单GP方案化疗组,表明白花蛇舌草注射液能够有效提高晚期NSCLC患者的免疫功能。

综上所述,白花蛇舌草通过改善T淋巴细胞免疫功能,减轻抗肿瘤治疗带来的免疫损伤,增强NSCLC治疗效果。

2.6 逆转化疗耐药

铂类药物联合第三代化疗药是NSCLC的一线临床用药^[50]。目前已有诸多研究表明肺癌化疗耐药性与癌症干细胞(CSCs)之间存在密切联系^[51-52]。FAN等^[53]发现,顺铂耐药A549细胞中JAK2、STAT3

过表达,促进了CSCs富集,在UA作用下NSCLC中CSCs标志物水平下调,JAK2/STAT3通路失活,且UA具有逆转顺铂耐药肺癌细胞系(A549-CisR)到A549的形态转换能力。LEE等^[54]研究发现槲皮素能够增强吉西他滨诱导的肺癌A549和H460细胞凋亡,显著下调热休克蛋白70(HSP70),增加肺癌细胞对吉西他滨的敏感性。多药耐药(MDR)增加了肿瘤治疗难度,导致超90%患者死亡^[55]。成雨竹^[56]将白花蛇舌草醇提取物联合紫杉醇作用于人肺癌耐紫杉醇细胞A549/T,发现两药联合应用通过抑制AKT/mTOR/p70信号通路蛋白磷酸化,使多数肿瘤细胞周期阻滞于G2/M期,部分逆转A549细胞MDR,进一步通过体内A549/T细胞荷瘤小鼠异种移植肿瘤模型实验,证实了白花蛇舌草醇提取物增加了肿瘤细胞对紫杉醇的敏感度,显著提高治疗效果。

因此,白花蛇舌草能够抑制相关信号通路激活,增强化疗敏感性,为逆转化疗耐药策略选择提供了新的途径。

3 白花蛇舌草相关药对

白花蛇舌草具有清热解毒、抗癌消肿之功,常与其他中药如半枝莲、黄芪、夏枯草、威灵仙、山慈菇等配伍为药对使用,协同发挥抗癌效果。“白花蛇舌草-半枝莲”(蛇莲药对)两药配伍共奏清热解毒、抗癌消肿之效,主要通过槲皮素、谷甾醇、豆甾醇、野黄芩苷等药理成分作用于相关靶点,调控NSCLC相关信号通路EGFR、TNF、VEGFA、MAPK1,进而抑制肿瘤细胞增殖及血管生成,激活细胞凋亡,发挥抗NSCLC作用^[57]。蛇莲药对抑制p38、JNK、ERK的磷酸化水平,阻断MAPK信号通路,阻滞肿瘤细胞G1期向S期转化^[58],通过上调Bax,下调Bcl-2,诱导肿瘤细胞凋亡^[59]。杨雪婷^[60]通过实验研究发现,蛇莲药对通过抑制肿瘤生长,提高机体免疫力而发挥抗肿瘤作用,细胞中MAP4K3蛋白表达下调、LC3蛋白表达上调、p62蛋白表达下调,表明蛇莲药对可能通过mTOR信号通路诱导肿瘤细胞自噬。“白花蛇舌草-黄芪”配伍具有益气升阳扶正,清热化痰解毒之功,孙海鹏等^[61]研究发现二者配伍通过抑制IL-6/PI3K/Akt/mTOR-HIF-1 α 信号轴的表达,显著下调IL-6水平,降低PI3K、p-Akt、mTOR、Cyclin D1蛋白表达,抑制肺癌A549细胞增殖。“白花蛇舌草-黄芪”药对可能通过参与RNA聚合酶II启动子的转录正调控、正向调控相关信号转导、细胞增殖,诱导炎症反应及细胞凋亡等靶点发挥治疗NSCLC作用^[62]。肿瘤微环境处于相对缺氧状态,“白花蛇舌草-夏枯草”配伍共同作用于HIF-1信号通路、PI3K-Akt信号通路、Hsp90通路、MAPK信号通路等,干预肿瘤血管生成、增殖、侵袭、转移及凋亡^[63],用于治疗NSCLC。“白花蛇舌草-威灵仙”药对活性成分可能通过调控PI3K-AKT信号通路作用于肿瘤相关靶点,达到抗癌作用^[64]。白花蛇舌草配车前子,清热解毒、利湿通淋。白花蛇舌草合山慈菇,清热解毒、软坚散结。

4 白花蛇舌草复方

益气养阴解毒方以白花蛇舌草、仙鹤草为臣药,具有清热解毒、消肿散结之功。胡霞^[65]在一线标准化疗基础上联合益气养阴解毒方干预ⅢB或Ⅳ期

的晚期NSCLC患者半年后,与对照组相比,客观缓解率及疾病控制率均得到显著提升($P<0.05$),无进展生存期、总生存期均优于对照组($P<0.05$),治疗组患者化疗后不良反应较对照组明显缓解($P<0.05$),表明该方治疗晚期NSCLC效果良好,减轻化疗毒副作用,延长患者生存期。进一步研究表明,益气养阴解毒方含药血清对A549细胞增殖具有抑制作用,促进细胞凋亡,能够改善LncRNA SPRY4-IT1靶基因过表达引起的细胞迁移及EMT现象,但尚未证明益气养阴解毒方可直接调节LncRNA SPRY4-IT1而发挥抗NSCLC作用。养肺控瘤方中以白花蛇舌草清热解毒,消瘤散结。沈水杰^[66]采用含铂两药方案联合养肺控瘤方治疗Ⅳ期NSCLC患者,结果与单纯化疗组相比,联合组在临床症状、生存质量评分方面均有明显改善,显著减轻化疗带来的不良反应,提高患者生存率。养肺控瘤方干预晚期Lewis肺癌小鼠15 d后,IL-2、TNF- α 、TGF- β 1、Smad 3表达水平下调,Smad 7表达水平上调,且与顺铂联合具有协同增效之功,养肺控瘤方通过调节TGF- β 1/Smad信号转导促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长及远处转移,治疗晚期NSCLC。以白花蛇舌草为主要成分之一的益肺清化颗粒,可用于晚期阴虚内热、气阴两虚型肺癌的辅助治疗。孙凤艳等^[67]在常规化疗基础上加用益肺清化颗粒干预肺癌根治术后患者2个月,发现益肺清化颗粒能够改善肺癌术后辅助治疗患者的免疫功能以及营养状况。崔一鸣^[68]等通过体外实验观察到,益肺清化颗粒含药血清可显著抑制肺癌PG细胞VEGF及激酶插入区域受体(KDR)活性,且与吉非替尼联用具有协同增效作用,通过抑制新生血管形成来抑制肺癌细胞增殖、侵袭与迁移能力,从而达到治疗NSCLC的效果。有医者依据多年经验总结研制成肺癌平膏(FLP),扶正培本的同时伍以清热解毒之品。张兴^[69]以FLP干预肺癌A549荷瘤小鼠发现,肿瘤生长受到抑制且与干预时间成正比,肿瘤微环境中炎症因子水平降低。通过调节AMPK及mTOR信号通路,上调自噬相关LC3 II/LC3 I比值及相关蛋白表达水平,FLP上调AMPK信号转导,调控Caspase-3、Cyclin D1等蛋白表达,促进肿瘤细胞凋亡,阻滞细胞周期。

综上所述,白花蛇舌草复方治疗NSCLC体现了中药通过多成分、多途径、多靶点发挥协同增效、减毒抗癌之效,改善患者临床症状,减轻不良反应,在延长生存期的同时保证患者生活质量。现将白花蛇舌草有效活性成分及中药复方治疗NSCLC的作用机制进行归纳总结,详见表1—表2。

5 总结与展望

NSCLC作为危害人类健康的恶性肿瘤之一,其发病率仍在不断上升。白花蛇舌草作为治疗NSCLC的高频中药,其药理作用广泛。本文分析总结得出白花蛇舌草中的包括黄酮类、萜类、甾体类、蒽醌类等化学成分,具有抗“炎-癌转化”、抑制血管生成、抑制肿瘤细胞侵袭和转移,调控肿瘤细胞增殖及凋亡,调节免疫功能,逆转耐药等作用。白花蛇舌草药对及中药复方通过多成分、多途径、多靶点协同增效,发挥治疗NSCLC作用。虽然白花蛇舌草抗癌药理机制已得到探究,但目前的研究多停留于动物实

表1 白花蛇舌草有效成分及提取物治疗 NSCLC 作用机制

类别	成分	作用机制	参考文献
黄酮类	槲皮素	调控 NF- κ B 信号通路,下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达	[24]
		调控 MAPK 信号通路	[38]
		下调 HSP70,逆转化疗耐药	[53]
	山柰酚	抑制 STAT3 磷酸化,下调 COX-2	[28]
		调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[40]
		抑制 TGF- β 1 诱导的 MMP-2 激活及 EMT	[43]
甾醇类	白花蛇舌草总黄酮 豆甾醇 β -谷甾醇	调控 NF- κ B、MAPK 信号通路	[26]
		抑制 NF- κ B p65 通路活化,调节炎症介质	[25]
		下调 Bcl-2,上调 Bax,诱导细胞凋亡	[45]
萜醌类	2-羟基-3-甲基萜醌(HMA)	调控 IL-6/JAK2/STAT3 通路,下调炎症因子水平	[29]
三萜类	齐墩果酸(OA) 熊果酸(UA)	调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路	[35]
		调控 MAPK 信号通路	[36]
		抑制 VEGF/VEGFR-2 轴	[41]
	白桦脂酸(BA) 白花蛇舌草多糖	调控 p38 MAPK 信号通路,抑制炎症介质表达	[37]
		调控 TGF- β 1/ α V β 5 通路,抑制 EMT	[44]
		诱导线粒体途径细胞凋亡	[46]
多糖类	白花蛇舌草注射液 白花蛇舌草提取物	诱导 JAK2/STAT3 通路失活,逆转耐药	[54]
		调节 Bcl-2/Bax,诱导细胞凋亡	[47]
		下调 HIF-1 α 、VEGF 及 MMP-2 mRNA 表达	[42]
提取物	白花蛇舌草正丁醇提取物	抑制 Th1/Th2 向 Th2 漂移	[48]
		上调 CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ 、CD $_8^+$ 、CD $_4^+$ /CD $_8^+$ 水平	[49]
		调控 5-LOX 信号转导	[31]
		调控 AKT/mTOR/p70 信号通路,逆转 MDR	[56]
		调控 MAPK 通路,下调 p38、JNK mRNA 表达	[39]

表2 白花蛇舌草中药复方治疗 NSCLC 作用机制

中药复方	作用机制	参考文献
益气养阴解毒方	抑制 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡	[65]
养肺控瘤方	改善 LncRNA SPRY4-IT1 过表达引起的 EMT	
益肺清化颗粒	调节 TGF- β 1/Smad 信号转导	[66]
肺瘤平膏	抑制 VEGF 及 KDR 活性	[68]
	调控 AMPK 及 mTOR 信号通路	[69]
	上调 LC3 II/LC3 I 比值,调控自噬活性	
	调控 Caspase-3、Cyclin D1 等蛋白表达	
	抑制 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达水平	

验和细胞实验方面,临床试验研究较少。其次,白花蛇舌草治疗 NSCLC 涉及信号通路较为复杂,各通路间相互影响,具体机制有待梳理。因此,今后的研究需要进一步探索白花蛇舌草治疗 NSCLC 的药理机制,开展更为广泛的临床研究以验证其安全性和有效性,为未来基于白花蛇舌草的抗癌新药研发提供更多依据。◆

参考文献

[1] LI Z, FEIYUE Z, GAO FENG L, et al. Lung cancer and oncolytic virotherapy-enemy's enemy[J]. Transl Oncol, 2023, 27: 101563.

[2] ABU ROUS F, SINGHI EK, SRIDHAR A, et al. Lung cancer treatment advances in 2022[J]. Cancer Invest, 2023, 41 (1): 12-24.

[3] OLIVER AL. Lung cancer: epidemiology and screening[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102 (3): 335-344.

[4] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (16): 8661.

[5] AHLAWAT P, PHUTELA K, BAL A, et al. Therapeutic potential of human serum albumin nanoparticles encapsulated actinonin in murine model of lung adenocarcinoma [J]. Drug Deliv, 2022, 29 (1): 2403-2413.

[6] 张艳丽,郑心,刘玉霞,等.原发性支气管肺癌中西医诊治概述[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(8):151-161.

[7] 刘玉才,徐飞,庄海涛,等.当归补血汤及加味方治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国中医药科技,2023,30(4):835-837.

[8] 扈冰,龚亚斌.30位名中医辨证治疗肺癌经验述要[J].中医导报,2018,24(10):49-51.

[9] 潘博.潘敏求主任医师治疗肺癌经验[J].湖南中医杂志,2010,26(3):44-45.

[10] 纪宝玉,范崇庆,裴莉昕,等.白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):235-240.

[11] 李晏龙,李彩玉,兰玲燕,等.基于数据挖掘、网络药理学和

分子对接技术的国家中药复方专利治疗肺癌的用药规律和作用机制研究[J].中医肿瘤学杂志,2023,5(4):58-69.

[12] 章新友,李秀云,张春强,等.基于数据挖掘、网络药理学和分子对接方法的肺癌用药规律及核心中药分析[J].科学技术与工程,2022,22(25):10912-10923.

[13] 王如洁,黄创豪,陈文君,等.基于数据挖掘探究从痰毒瘵论治肺癌方剂配伍规律[J].新中医,2023,55(15):132-137.

[14] 于亮,姜洁,刘勇,等.白花蛇舌草氯仿部位的化学成分研究[J].中国药房,2017,28(3):390-393.

[15] 广西卫生厅.广西中药志[M].南宁:广西人民出版社,1963:28-394.

[16] 孙思邈.千金翼方[M].彭建中,魏嵩有,点校.沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:37.

[17] 傅若谦,王华,尤湘沛,等.泉州本草[M].泉州:泉州报社,1961:27.

[18] 王信,马传江,杨培民,等.白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J].中国现代应用药学,2020,37(19):2420-2427.

[19] 刘志强,王博龙.基于网络药理学探讨白花蛇舌草主要成分的抗癌机制[J].中成药,2018,40(8):1827-1832.

[20] 何枝华,彭朦媛,王颖芳.白花蛇舌草抗炎有效成分及其机制的研究进展[J].广东药科大学学报,2018,34(5):661-663.

[21] 高嘉屿,杨橧,宋天星,等.白花蛇舌草多糖提取的工艺优化及抗氧化活性研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):109-111.

[22] GRETEN FR, ECKMANN L, GRETEN TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer[J]. Cell, 2004, 118: 285-296.

[23] FENG L, QI Q, WANG P, et al. Serum level of CCL2 predicts outcome of patients with pancreatic cancer [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2020, 83 (2): 295-299.

[24] SUL OJ, RA SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF-kB in lung epithelial cells[J]. Molecules, 2021, 26 (22): 6949.

[25] AHMAD KHAN M, SARWAR AHMG, RAHAT R, et al. Stigmasterol protects rats from collagen induced arthritis by

- inhibiting proinflammatory cytokines[J]. *IntImmunopharmacol*, 2020, 85: 106642.
- [26] CHEN Y, LIN Y, LI Y, et al. Total flavonoids of hedyotis diffusa willd inhibit inflammatory responses in LPS-activated macrophages via suppression of the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (3): 1116-1122.
- [27] XU J, YE Y, ZHANG H, et al. Diagnostic and prognostic value of serum interleukin-6 in colorectal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (2): e2502.
- [28] BASU A, DAS AS, SHARMA M, et al. STAT3 and NF- κ B are common targets for kaempferol-mediated attenuation of COX-2 expression in IL-6-induced macrophages and carrageenan-induced mouse paw edema[J]. *BiochemBiophys Rep*, 2017, 12: 54-61.
- [29] SUN C, YANG J, CHENG H B, et al. 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone inhibits lung carcinoma cells through modulation of IL-6-induced JAK2/STAT3 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2019, 61: 152848.
- [30] HALL Z, AMENT Z, WILSON CH, et al. Myc expression drives aberrant lipid metabolism in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (16): 4608-4618.
- [31] 徐丹,蒋世云,康星欣,等.白花蛇舌草提取物体外抗5-LOX活性研究[J]. *山东化工*, 2016, 45 (9): 33-35.
- [32] ROGERO MM, CALDER PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids[J]. *Nutrients*, 2018, 10 (4): 432.
- [33] 鲍璐璐,崔立红.TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28 (5): 568-572.
- [34] 付智慧,周霖,聂安政.基于TLR4/MyD88/NF- κ B与p38 MAPK信号通路研究麻杏石甘汤减轻咳嗽变异性哮喘大鼠炎症反应的作用及机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49 (4): 1000-1006.
- [35] TAN J, LI L, SHI W, et al. Protective effect of 2-Hydroxymethyl anthraquinone from hedyotis diffusa willd in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mediated by TLR4-NF- κ B pathway[J]. *Inflammation*, 2018, 41 (6): 2136-2148.
- [36] HAN Y, YUAN C, ZHOU X, et al. Anti-inflammatory activity of three triterpene from hippophae rhamnoides L. in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 12009.
- [37] 余超,彭周杰,段妮,等.熊果酸对脂多糖作用下肺上皮细胞炎症因子表达的影响及机制研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46 (8): 943-946.
- [38] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8 (3): 167.
- [39] 郭新邓,宁为民,梁芷晴,等.白花蛇舌草抗炎活性部位筛选及作用机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39 (6): 64-70.
- [40] KIM GD. Kaempferol inhibits angiogenesis by suppressing HIF-1 α and VEGFR2 activation via ERK/p38 MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in endothelial cells[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2017, 22 (4): 320-326.
- [41] LEE DH, LEE J, JEON J, et al. Oleonic acids inhibit vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling in endothelial cells: implication for anti-angiogenic therapy[J]. *Mol Cells*, 2018, 41 (8): 771-780.
- [42] 贾羲,王娟,贾文瑞,等.白花蛇舌草多糖对Lewis肺癌小鼠肿瘤抑制作用及机制研究[J]. *中医学报*, 2021, 36 (1): 143-147.
- [43] JO E, PARK SJ, CHOI YS, et al. Kaempferol suppresses transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of smad3 at threonine-179[J]. *Neoplasia*, 2015, 17 (7): 525-537.
- [44] RUAN JS, ZHOU H, YANG L, et al. Ursolic acid attenuates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in NSCLC by targeting integrin α V β 5/MMPs signaling[J]. *Oncol Res*, 2019, 27 (5): 593-600.
- [45] RAJAVEL T, MOHANKUMAR R, ARCHUNAN G, et al. Beta sitosterol and daucosterol (phytosterols identified in grevia tiliaefolia) perturbs cell cycle and induces apoptotic cell death in A549 cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 3418.
- [46] CHEN C J, SHIH Y L, YEH M Y, et al. Ursolic acid induces apoptotic cell death through AIF and endo G release through a mitochondria-dependent pathway in NCI-H292 human lung cancer cells in vitro[J]. *In Vivo*, 2019, 33 (2): 383-391.
- [47] ZHAN X K, LI J L, ZHANG S, et al. Betulinic acid exerts potent antitumor effects on paclitaxel-resistant human lung carcinoma cells (H460) via G2/M phase cell cycle arrest and induction of mitochondrial apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (3): 3628-3634.
- [48] 李丛元,赵方允.白花蛇舌草多糖对Lewis肺癌荷瘤小鼠Th1/Th2漂移及肿瘤微血管形成的影响[J]. *中药材*, 2023, 46 (3): 747-752.
- [49] 冯祺,赵劲松.白花蛇舌草注射液联合GP方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及免疫功能的临床观察[J]. *癌症进展*, 2016, 14 (5): 464-467.
- [50] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南: 2021版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (6): 591-621.
- [51] TOLEDO-GUZMAN M E, BIGONI-ORDONEZ G D, HERNANDEZ M I, et al. Cancer stem cell impact on clinical oncology[J]. *World Journal of Stem Cells*, 2018, 10 (12): 183-195.
- [52] ZHANG Y, QIU F, YE T, et al. Epiregulin increases stemness-associated genes expression and promotes chemoresistance of non-small cell lung cancer via ERK signaling[J]. *Stem Cell Research and Therapy*, 2022, 13 (1): 197.
- [53] FAN L, WANG X, CHENG C, et al. Inhibitory effect and mechanism of ursolic acid on cisplatin-induced resistance and stemness in human lung cancer A549 cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 1307323.
- [54] LEE S H, LEE E J, MIN K H, et al. Quercetin enhances chemosensitivity to gemcitabine in lung cancer cells by inhibiting heat shock protein 70 expression[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16 (6): e235-e243.
- [55] BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9): 3233.
- [56] 成雨竹.白花蛇舌草活性物联合紫杉醇逆转A549耐药的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [57] 代甜甜,韦雅芝,胡宴彬,等.基于网络药理学和分子对接探讨“半枝莲-白花蛇舌草”抗肺癌的作用机制[J]. *山东化工*, 2022, 51 (4): 54-58, 62.
- [58] 陈玉,冯大刚,胡荣,等.半枝莲和白花蛇舌草总多糖对S₁₈₀瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *新中医*, 2013, 45 (5): 171-174.
- [59] 王艳杰,康蕊荣,梁颖,等.TUNEL法检测白花蛇舌草-半枝莲抑制S180荷瘤小鼠肿瘤生长的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28 (6): 1329-1331.
- [60] 杨雪婷.半枝莲、白花蛇舌草提取物抗肺癌细胞增殖及作用机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2018.
- [61] 孙海鹏,马山,庄贺,等.黄芪-白花蛇舌草抑制肺癌A549细胞增殖机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (19): 28-35.
- [62] 晏琴,刘顶鼎,刘炜,等.基于网络药理学和分子对接技术研究黄芪-白花蛇舌草治疗非小细胞肺癌的作用机制[J]. *湖南中医杂志*, 2023, 39 (7): 180-188.
- [63] 魏传宇,于晓宇,申倩,等.基于网络药理学消岩汤中夏枯草与白花蛇舌草治疗非小细胞肺癌作用机制的研究[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3 (6): 31-41.
- [64] 常冠坤,王继丰,于爽,等.威灵仙-白花蛇舌草药对抗癌作用机制研究[J]. *牡丹江师范学院学报(自然科学版)*, 2023, (3): 41-47, 52.
- [65] 胡霞.益气养阴解毒方治疗晚期非小细胞肺癌的临床及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [66] 沈水杰.养肺控癌方治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及其作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [67] 孙凤艳,王志飞.益肺清化颗粒对肺癌术后化疗患者免疫功能及营养状态的影响[J]. *中外医学研究*, 2023, 21 (3): 57-60.
- [68] 崔一鸣,周斌,李斐斐,等.益肺清化颗粒对人肺癌PG细胞增殖、迁移与侵袭能力的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29 (11): 3592-3595.
- [69] 张兴.基于AMPK信号通路探究肺癌平膏调控自噬影响肺癌进展的效应机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.