

非小细胞肺癌多药耐药机制及中药活性成分逆转作用的研究进展



郑婉榕¹, 赖佛宝²

1. 闽西职业技术学院医学护理学院 (福建龙岩 364021)
2. 福建医科大学附属龙岩第一医院肿瘤内科 (福建龙岩 364000)

【摘要】 肿瘤多药耐药是影响非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗效果的关键因素之一, 其机制涉及药物外排增强、信号通路异常激活、代谢重编程、非编码 RNA (ncRNA) 调控及免疫调节等多种分子机制。从中药中提取出来的活性成分具有“多成分-多靶点-低毒性”的特点, 在抗肿瘤耐药领域前景广阔。本文以 NSCLC 耐药的重要生物学过程为线索, 从药物外排泵与关键信号通路的异常激活、凋亡及铁死亡失衡、ncRNA 等方面介绍姜黄素、黄芩苷、雷公藤甲素、蝙蝠葛碱等中药有效成分对上述耐药因素的干预及其可能的作用机制。文献综述表明, 中药有效成分可通过多种机制逆转肿瘤耐药, 并在一定程度上与化疗药物联用增强疗效, 提示中药制剂的开发有望成为逆转 NSCLC 耐药的有效途径。

【关键词】 肿瘤多药耐药; 非小细胞肺癌; 中药活性成分; 耐药逆转; 非编码 RNA; 细胞程序性死亡

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Research progress on multidrug resistance mechanism of non-small cell lung cancer and reversal effect of active ingredients of traditional Chinese medicine

ZHENG Wanrong¹, LAI Fobao²

1. College of Medical Nursing, Minxi Vocational & Technical College, Longyan 364021, Fujian Province, China
2. Department of Medical Oncology, Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian Province, China

Corresponding author: LAI Fobao, Email: lfbjxgz@126.com

【Abstract】 Tumor multidrug resistance is one of the key factors affecting the therapeutic effect of non-small cell lung cancer (NSCLC). Its mechanism involves enhanced drug efflux, abnormal activation of signaling pathways, metabolic reprogramming, regulation by non-coding RNA (ncRNA), and immune regulation, among other molecular mechanisms. The active components extracted from traditional Chinese medicine have the characteristics of "multi-component, multi-target and low toxicity", showing broad prospects in reversing anti-tumor drug resistance. This review focuses on the important biological processes of drug resistance in NSCLC, and introduces the intervention of effective components in traditional Chinese medicine including curcumin, baicalin, triptolide, and dauricine on the above resistance factors and their possible mechanisms of action, from aspects such as abnormal activation of drug efflux pumps and key

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202602057

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2023J011900)

通信作者: 赖佛宝, 硕士, 主治医师, Email: lfbjxgz@126.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

signaling pathways, imbalance of apoptosis and ferroptosis, and ncRNA. Literature review has shown that active ingredients of traditional Chinese medicine can reverse tumor drug resistance through multiple mechanisms and, to a certain extent, enhance therapeutic efficacy when combined with chemotherapeutic drugs, suggesting that the development of traditional Chinese medicine preparations is expected to become an effective approach for reversing the drug resistance of NSCLC.

【Keywords】 Tumor multidrug resistance; Non-small cell lung cancer; Active components of traditional Chinese medicine; Resistance reversal; Non-coding RNA; Programmed cell death

肺癌是全球范围内发病率及死亡率最高的恶性肿瘤，目前最新的流行病学数据显示，其死亡率仍居首位。按病理形态分类，肺癌分为小细胞癌以及非小细胞癌，其中非小细胞癌占全部肺癌的80%。由于肺癌患者在发病初期往往无明显症状，大多数非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma, NSCLC）患者被发现时已发展至疾病的中晚期，5年生存率低^[1]。尽管靶向治疗、细胞治疗和免疫检查点抑制剂治疗等新疗法能给NSCLC患者带来更好的疗效，但化疗仍是目前大多数NSCLC患者的主要治疗手段。然而，肿瘤细胞对抗肿瘤药物的广谱耐药是导致治疗失败的主要原因，因此探索多药耐药的分子机制仍是目前肿瘤研究的重点之一^[2]。

对于NSCLC患者来说，多药耐药已经成为临床治疗中的难点所在，并直接导致患者治疗失败和预后不良。对于化疗药物而言，采用含顺铂或卡铂的联合化疗方案是晚期NSCLC的主要治疗方法，但相关报道指出，其有效率仅约30%，提示有60%以上的患者对于一线的铂类药物不敏感^[3]，在使用二线药物治疗的过程中，患者的有效率仅约10%^[4]。在分子靶向药物治疗方面，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）基因检测阳性后应用EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）作为晚期患者的一线治疗方法已逐渐成为共识，然而绝大多数应用此药物的患者均会出现耐药进而导致疾病进展。据报道，在奥希替尼一线治疗后发生进展的患者，40%~50%的耐药机制尚不明确^[5]；在EGFR-TKI失败后使用铂类化疗的患者中，中位无进展生存期仅约5个月^[6]。上述研究结果表明，无论化疗诱导的原发性耐药，还是靶向药物诱导的获得性耐药，均对NSCLC患者的预后产生不良影响，亟须开发有效的耐药逆转策略。

NSCLC多药耐药是一个复杂的生物学过程，

包括以下方面：细胞膜上药物转运体活性增强，促进药物外排；药物代谢变化；抗凋亡蛋白上调及促凋亡蛋白下调；信号传导通路异常激活；细胞因子分泌失衡；长链非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）及微小RNA（microRNA, miRNA）调控异常；免疫相关调节等。上述途径中的相关分子共同参与调控并最终导致肿瘤细胞耐药的发生。中药治疗恶性肿瘤有着深厚的历史积淀，“扶正抗癌”的整体观念在临床中发挥着提高疗效、减少不良反应和延迟耐药的作用^[7]。近年来，随着对抗肿瘤药物耐药的研究不断深入，科研人员越来越重视中药有效成分对抗肿瘤药物耐药的影响。本文从NSCLC耐药发生的各个环节出发，以中药有效成分为切入点，对其各个抵抗环节的作用机制以及近期的研究现状进行综述分析。

1 药物外排泵异常激活与中药活性成分的干预

Déliot等^[8]研究发现，肿瘤细胞发生化疗药物抵抗的主要机制是细胞内药物蓄积下降，这与肿瘤细胞跨膜蛋白的药物外排增加相关，该过程主要由三磷酸腺苷结合盒转运蛋白家族（adenosine triphosphat-binding cassette transporters, ATP-ABC）介导，其中以ATP结合盒B亚家族成员1（ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1）蛋白为主要代表。此外，研究还发现位于细胞膜表面的阳离子通道-瞬时受体电位通道（transient receptor potential, TRP）也可能参与肿瘤耐药的发生。TRP可分为瞬时受体电位香草酸亚家族（transient receptor potential vanilloid, TRPV）、瞬时受体电位锚蛋白亚家族（transient receptor potential ankyrin, TRPA）、瞬时受体电位黑素抑素亚家族（transient receptor potential melastatin, TRPM）、瞬时受体电位经典亚家族（transient

receptor potential canonical, TRPC)、瞬时受体电位黏脂蛋白亚家族 (transient receptor potential mucolipin, TRPML) 和瞬时受体电位多囊蛋白亚家族 (transient receptor potential polycystin, TRPP) 6个家族, 目前已发现有28种亚型。赵佳玉等^[9] 研究显示, ABCB1介导的药物外排与瞬时受体电位C3亚型 (transient receptor potential canonical 3, TRPC3) 的过表达在NSCLC对紫杉醇耐药中起到协同作用, 通过靶向抑制TRPC3, 不仅可下调ABCB1表达, 还能调控细胞周期、诱导凋亡及衰老、调节细胞外信号调节激酶1/2-蛋白激酶B (extracellular signal-regulated kinase 1/2-protein kinase B, ERK1/2-AKT) 信号通路及代谢重编程进而实现逆转耐药。

此外, ABC转运体超家族成员之一ATP结合盒G亚家族成员2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) 同样在肿瘤耐药中有重要影响。敖翔等^[10] 研究发现ABCG2在NSCLC耐药细胞中高表达, 其通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 通路导致肺癌细胞对顺铂、依托泊苷等化疗药物产生耐药性。

针对药物外排泵的异常激活这个耐药的关键因素, 许多中药的有效成分均具有明显的干预作用。如木脂素类中的和厚朴酚能降低P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的表达水平, 减少紫杉醇的外排而提高耐药细胞中紫杉醇的蓄积量及增强G2/M期的阻滞作用, 增加A549T细胞对紫杉醇的敏感性^[11]。而生物碱类川芎嗪则是通过下调ABCB1和ATP结合盒C亚家族成员1 (ATP-binding cassette subfamily C member 1, ABCC1) 的表达来减少其外排作用, 恢复A549/DDP细胞中顺铂的敏感性^[12]; 另外, 黄酮类成分甘草查尔酮C则是通过同时抑制人细胞色素P450 1B1 (human cytochrome P450 1B1, hCYP1B1) 活性和P-gp来提高耐药细胞内紫杉醇的蓄积量, 从而恢复其对紫杉醇的敏感性^[13]。尤其值得指出的是, 萜类化合物雷公藤内酯醇通过特异性地与转录因子肝细胞核因子1 α (hepatocyte nuclear factor 1 alpha, HNF1A) 结合并抑制其活性而阻断其对音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 基因的转录激活作用, 进而抑制Hedgehog信号通路, 下调

ABCB1的表达, 逆转了NSCLC对紫杉醇的耐药性^[14]。

2 关键信号通路异常激活与中药活性成分的干预

信号通路的异常激活是NSCLC发生耐药的主要原因, C-C基序趋化因子配体 (C-C motif chemokine ligand, CCL) 家族是一类关键的趋化因子, 其与相应受体相结合, 诱导炎性细胞向特定方向迁移, 进而在肿瘤发生发展及炎症过程中参与调节组织微环境^[15]。CCL家族中多个组分与NSCLC耐药性密切相关。例如, 有研究证实CCL2通过同时活化PI3K/AKT、Janus激酶/信号转导与转录激活因子3 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3) 和大鼠肉瘤病毒癌基因同源物/细胞外信号调节激酶 (rat sarcoma viral oncogene homolog/extracellular signal-regulated kinase, RAS/ERK) 等多条关键信号通路, 促使肿瘤细胞对吉非替尼产生耐药性^[16]。同时, 极光激酶C (aurora kinase C, AURKC) 通过降低DNA损伤修复途径中关键蛋白的表达水平, 抑制吉非替尼诱导的DNA损伤效应, 进而促进肿瘤细胞对吉非替尼的耐药性形成^[17]。

针对信号通路异常活化这一关键环节, 多种中药活性成分展现出多靶点干预的耐药逆转潜力。其中PI3K/AKT是主要的作用靶点之一: 新藤黄酸可协同阻断EGFR/PI3K/AKT的过度激活, 从而抑制肿瘤生长并诱导凋亡, 提高NSCLC对EGFR抑制剂敏感性^[18]; 黄芩素可通过下调miRNA-424-3p, 解除miR-424-3p对磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的抑制, 进而抑制下游PI3K/AKT通路, 促进顺铂诱导的细胞凋亡作用^[19]; 淫羊藿素从多个靶点下调EGFR、AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1) 等相关蛋白表达及通路磷酸化水平, 从而抑制耐药细胞增殖、克隆形成以及迁移侵袭, 并促进细胞凋亡^[20]; 人参皂苷Rg₂可直接抑制PI3K/AKT的信号转导从而逆转NSCLC对顺铂的耐药性^[21]; 而柯诺辛碱则是通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路, 诱导G2/M期细胞周期阻滞以及引起自噬依赖性的凋亡来实现其抗肿瘤和逆转耐药的作用^[22]。此外, 其他有效成分也有其自身的调节作用: 葫芦

素 B 能够通过靶向 AXL 受体酪氨酸激酶 (AXL receptor tyrosine kinase, AXL) 抑制 ERK/AKT 信号通路, 从而抑制奥希替尼耐药细胞的增殖能力和迁移侵袭能力^[23]; 甘草酸能够通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来抑制顺铂耐药细胞的增殖和侵袭能力, 并促进凋亡发生^[24]; 姜黄素通过诱导 Wnt 抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor 1, WIF-1) 启动子去甲基化上调 WIF-1 表达并抑制 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin, Wnt/ β -catenin) 信号传导, 从而逆转顺铂耐药性^[25]; 异荜茇素通过抑制 Hippo 信号通路/Yes 相关蛋白 (Hippo signaling pathway/Yes-associated protein, Hippo/YAP) 信号通路, 下调 p-YAP/YAP 并上调含 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 表达, 抑制耐药细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导凋亡, 克服 EGFR-TKI 获得性耐药^[26]; 而木香烯内酯及去氢木香内酯则可协同吉非替尼抑制 EGFR-TKI 耐药突变体 T790M/L858R 的异常活化, 有效逆转靶向治疗耐药^[27]。

3 细胞程序性死亡机制紊乱 (凋亡、铁死亡) 与中药活性成分的调节作用

NSCLC 发生耐药的机制包括凋亡相关基因表达紊乱以及其他新型细胞死亡方式的失衡。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种兼具核内调控与胞外信号功能的双功能蛋白, 在细胞内外均可发挥其生物学活性。相关研究表明, 该蛋白能够促进耐药相关蛋白及抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达, 同时抑制细胞程序性死亡过程, 并增强肿瘤细胞的迁移增殖能力, 最终导致 NSCLC 对顺铂、紫杉醇等化疗药物产生耐受性^[28]。信号调节蛋白 γ (signal regulatory protein gamma, SIRPG) 在获得性耐药 NSCLC 细胞株中有明显的高表达, 并下调 P53、PTEN、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等肿瘤抑制因子的表达及上调细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1, CCNB1) 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1), 导致凋亡受阻、耐药产生^[29]。

近年来, 越来越多的研究表明铁依赖性细胞死亡参与肿瘤耐药的发生发展。例如, 定位于线粒体外膜上的含铁蛋白 CDGSH 铁硫结构域 1

(CDGSH iron sulfur domain 1, CISD1) 在耐药细胞株 PC9/GR 中高表达, 在 CISD1 的保护下, 游离的二价铁离子被隔离, 抑制脂质过氧化产物产生, 从而抑制铁依赖性细胞死亡发生, 让耐药细胞逃脱吉非替尼诱发的铁死亡作用^[30]。

针对上述细胞死亡途径的异常, 多种中药活性成分表现出显著的调节能力。在铁死亡调节中, 生物碱类化合物蝙蝠葛碱可与亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1 (spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1, SAT1) 蛋白特异性结合并稳定 SAT1 蛋白, 进而诱导耐药细胞铁死亡并恢复 EGFR 突变型 NSCLC 对奥希替尼的敏感性^[31]; 萜类化合物双氢青蒿素可通过介导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 依赖性的铁死亡过程, 下调铁死亡抑制蛋白铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达, 减弱了奥希替尼耐药细胞的铁死亡抵抗^[32]; 芍药苷则是通过上调 SAT1 的表达, 活化花生四烯酸 15-脂氧合酶 (arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15) 介导的铁死亡途径, 增加 NSCLC 细胞对培美曲塞的化疗敏感性^[33]。

在程序性细胞死亡调控方面, 黄酮类物质木蝴蝶苷 B 能够激活线粒体凋亡途径, 促进促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和活化型半胱天冬酶-3/9 (cysteiny l aspartate specific proteinase-3/9, Caspase-3/9) 的表达, 同时抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的产生, 最终抑制顺铂耐药细胞的增殖并诱导其凋亡^[34]; 萜类化合物穿心莲内酯通过协同抑制 AKT 蛋白的磷酸化并激活线粒体凋亡通路, 增强吉非替尼对耐药细胞的凋亡诱导作用^[35]; 此外, 双黄酮类化合物银杏双黄酮通过同时调控自噬和凋亡关键信号通路, 既能增强紫杉醇诱导的细胞凋亡效应, 又能干扰肿瘤细胞的保护性自噬过程, 从而逆转 NSCLC 的化疗耐药性^[36]。

4 非编码 RNA 调控网络紊乱与中药活性成分的干预

在肿瘤发生发展过程中, lncRNA 和 miRNA 参与调控多种关键生物学过程, 其中这些非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的异常表达与 NSCLC 的耐药机制密切相关。在环状 RNA (circular RNA, circRNA) 的层面, 铁蛋白重链 1

假基因3 (ferritin heavy chain 1 pseudogene 3, FTH1P3) 作为竞争性内源RNA (ceRNA), 其可竞争性与 miRNA-218-5p 结合, 并进一步上调 I 型胶原 α 1 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、神经元 PAS 结构域蛋白 2 (neuronal PAS domain protein 2, NPAS2) 和肉豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物 (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, MARCKS) 的表达, 从而引起肿瘤细胞对顺铂的耐药^[37]; 小核仁 RNA 宿主基因 14 (small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14) 则是可以通过结合 miRNA-556-3p 来增加醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (aldehyde dehydrogenase 1 family member A1, ALDH1A1) 的表达并激活 PI3K 通路以诱导肿瘤细胞对伏美替尼的耐药^[38]; circRNA-ABCB10 可靶向结合 miRNA-876-5p 并抑制其活性, 诱导锌指 E-box 结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1) 蛋白高表达, 进而导致肿瘤细胞对奥希替尼及吉非替尼的耐药^[39]; lncRNA00973 则通过竞争性结合人 miRNA-150-5p 上调 ATP 结合盒 G 亚家族成员 5 (ATP-binding cassette subfamily G member 5, ABCG5) 的表达, 激活 ABC 转运蛋白通道并促进药物外排, 致使 NSCLC 出现多药耐药^[40]。

在 miRNA 方面, 研究发现吉非替尼耐药的 NSCLC 细胞中 miRNA-31-5p 表达水平降低, 而过表达 miRNA-31-5p 可抑制丝氨酸蛋白酶 8 (protease serine 8, PRSS8) 的表达, 进而逆转耐药性^[41]; miRNA-21-5p 的过表达则通过靶向抑制 PTEN 蛋白, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而增强耐药细胞抵抗凋亡的能力^[42]; 此外, 在 A549/顺铂耐药细胞模型中, miRNA-92a 的表达显著上调, 通过促进 Wnt4 和 β -catenin 的表达来增强干性标志物 CD44 的表达, 最终促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[43]。

对于 ncRNA 调控网络异常方面, 中药活性成分可对其进行调节。如报道显示: 黄芩素可下调 miR-424-3p 的表达导致 PTEN 激活, 从而增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[19]; 另有研究发现, 萜类化合物臭椿酮可上调 miR-148a-3p 表达, 协同阻断糖酵解代谢重编程及诱导凋亡来逆转 NSCLC 化疗耐药^[44]。以上研究提示调控 ncRNAs 网络是中药活性成分逆转耐药性的主要途径之一。

5 代谢重编程与中药活性成分的干预

代谢重编程是 NSCLC 产生耐药性的重要机制。研究发现, 在 EGFR 突变的 NSCLC 获得性吉非替尼耐药细胞中, 组蛋白去乙酰化酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 表达水平升高, 其可通过使丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 去乙酰化来激活有氧糖酵解过程, 同时抑制 p53 信号通路; 而敲除 HDAC7 可以降低 PKM2 的表达水平、恢复 p53 的表达、抑制糖酵解过程, 从而增强耐药细胞对吉非替尼的敏感性^[45]。

在代谢重编程这个重要步骤中, 中药活性成分也发挥着重要作用。黄芪甲苷可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路, 减少细胞保护性自噬, 从而增强顺铂的抗肿瘤活性^[46]。 β -谷甾醇可通过调控雄激素受体/热休克蛋白 90 (androgen receptor/heat shock protein 90, AR/HSP90) 及激活线粒体凋亡通路, 显著逆转 NSCLC 的紫杉醇耐药^[47]。另据报道, 榄香烯联合放疗可提高 A549 细胞对射线的敏感性, 其机制可能是通过下调过氧化氢蛋白 1/核因子 κ B/诱导型一氧化氮合酶 (peroxiredoxin-1/nuclear factor kappa-B/inducible nitric oxide synthase, Prx-1/NF- κ B/iNOS) 通路及生存素和低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 的表达来调节肿瘤组织的代谢状态所致^[48]。各耐药机制的关键分子、涉及药物及中药活性成分的干预信息分别归纳见表 1 和表 2。

6 临床转化的关键瓶颈与挑战

NSCLC 多药耐药涉及药物外排增加、信号通路异常激活、细胞死亡障碍及 ncRNA 调节机制异常等复杂机制, 并且各途径间存在交叉联系, 而中药活性成分具有多重靶向性, 可通过多靶点协同发挥逆转耐药的作用。ncRNA 可通过调控下游外排泵、信号通路及细胞死亡相关分子参与耐药; 中药活性成分通过干预相应节点, 从多层次协同逆转 NSCLC 耐药 (图 1, 采用 Figdraw 软件绘制)。尽管中药活性成分治疗 NSCLC 耐药具有良好的前景, 但大部分研究集中在单个化合物的作用机制上, 并未综合评价多个化合物联用的效果, 缺乏体内实验验证以及有关药物代谢方面的研究。

表1 NSCLC多药耐药的机制及涉及药物

Table 1. Mechanisms of multidrug resistance in NSCLC and involved drugs

耐药机制分类	关键分子/通路	作用方式	相关耐药药物	文献
药物外排泵异常激活	ABCB1、ABCG2、TRPC3	促进药物外排，降低细胞内药物浓度；TRPC3与ABCB1协同调控	紫杉醇、顺铂、依托泊苷	[8-10]
关键信号通路异常激活	PI3K/AKT、JAK/STAT3、Wnt/ β -catenin、Hippo/YAP、EGFR (T790M/L858R)、AURKC、CCL2/CCL25	促进增殖、抑制凋亡；趋化因子激活多条通路；AURKC抑制DNA损伤修复	吉非替尼、奥希替尼、顺铂	[15-17, 25-27]
细胞程序性死亡机制紊乱	凋亡：Bcl-2 \uparrow 、Bax \downarrow 、Caspase-3 \downarrow ；铁死亡：CISD1 \uparrow 、GPX4 \uparrow 、FTH1 \uparrow 、SAT1 \downarrow ；HMGB1、SIRPG	凋亡抵抗、铁死亡逃避；HMGB1上调耐药蛋白及Bcl-2；SIRPG抑制凋亡、促进G1/S期	吉非替尼、顺铂、紫杉醇、奥希替尼	[28-33]
ncRNA调控网络紊乱	FTH1P3、SNHG14、LINC00973；circRNA-ABCB10；miR-21-5p、miR-92a、miR-31-5p	作为ceRNA调控下游耐药基因(COL1A1、ALDH1A1、ZEB1、ABCG5)；激活Wnt/ β -catenin通路；影响肿瘤干性	顺铂、伏美替尼、奥希替尼、吉非替尼	[37-43]
代谢重编程	HDAC7/PKM2/p53轴	激活有氧糖酵解，抑制p53信号通路	吉非替尼	[46]

注： \uparrow 表示表达上调/激活； \downarrow 表示表达下调/抑制。

表2 中药活性成分逆转NSCLC耐药的研究进展

Table 2. Research progress on the reversal of NSCLC drug resistance by active components of traditional Chinese medicine

类别	活性成分	来源中药	作用机制(靶点/通路)	文献
木脂素类	和厚朴酚	厚朴	下调P-gp，增加紫杉醇蓄积，增强G2/M期阻滞	[11]
生物碱类	川芎嗪	川芎	下调ABCB1、ABCC1，减少药物外排	[12]
黄酮类	甘草查尔酮C	甘草	抑制hCYP1B1和P-gp，增加紫杉醇蓄积	[13]
萜类	雷公藤内酯醇	雷公藤	靶向HNF1A，抑制SHH/Hedgehog通路，下调ABCB1	[14]
萜类	新藤黄酸	藤黄	阻断EGFR/PI3K/AKT过度激活，诱导凋亡	[18]
黄酮类	黄芩素	黄芩	下调miR-424-3p，激活PTEN，抑制PI3K/AKT	[19, 44]
黄酮类	淫羊藿素	淫羊藿	多靶点下调EGFR、AKT1，抑制PI3K-AKT通路	[20]
萜类	人参皂苷Rg ₂	人参	直接抑制PI3K/AKT通路	[21]
生物碱类	柯诺辛碱	钩藤	抑制PI3K/AKT/mTOR，诱导自噬依赖性凋亡	[22]
萜类	葫芦素B	葫芦	结合AXL，抑制ERK/AKT通路	[23]
萜类	甘草酸	甘草	抑制JAK2/STAT3通路	[24]
酚类	姜黄素	姜黄	诱导WIF-1去甲基化，抑制Wnt/ β -catenin通路	[25]
黄酮类	异荜草素	荜草	抑制Hippo/YAP通路，下调p-YAP/YAP，上调TAZ	[26]
萜类	木香桉内酯/去氢木香内酯	木香	协同吉非替尼抑制EGFR-TKI耐药突变体T790M/L858R	[27]
生物碱类	蝙蝠葛碱	蝙蝠葛	稳定SAT1，诱导铁死亡	[31]
萜类	双氢青蒿素	青蒿	诱导ROS依赖性铁死亡，下调FTH1、GPX4	[32]
萜类	芍药苷	芍药	上调SAT1，促进ALOX15介导的铁死亡	[33]
黄酮类	木蝴蝶苷B	木蝴蝶	激活线粒体凋亡通路(上调Bax、Caspase-3/9，下调Bcl-2)	[34]
萜类	穿心莲内酯	穿心莲	抑制AKT磷酸化，激活线粒体凋亡通路	[35]
双黄酮类	银杏双黄酮	银杏	增强凋亡，干扰保护性自噬	[36]
萜类	臭椿酮	臭椿	上调miR-148a-3p，抑制糖酵解，诱导凋亡	[45]
萜类	黄芪甲苷	黄芪	抑制PI3K/AKT/mTOR，减弱保护性自噬	[47]
萜类	β -谷甾醇	防己	调控AR/HSP90，激活线粒体凋亡通路	[48]
萜类	槐香烯	温郁金	抑制Prx-1/NF- κ B/iNOS通路，下调HIF-1 α ，增加放疗敏感性	[49]

6.1 药代动力学瓶颈

中药有效成分在临床应用中普遍存在药代动力学瓶颈：一是有效成分本身存在口服生物利用度不高的特点，如姜黄素、黄芩素等黄酮类化合物难溶

于水、肠肝循环快、首过效应显著，导致机体血药浓度远低于细胞培养中的有效浓度^[49]；二是活性成分难以富集到肿瘤组织内，影响了其与化疗药物联用的效果。近年来，利用纳米递送系统如脂质体



图 1 NSCLC 耐药关键节点与中药活性成分干预网络
Figure 1. Key resistance nodes in NSCLC cancer and the intervention network of active components from traditional Chinese medicine

及聚合物纳米颗粒来改善中药成分的药代性质也有一定的应用前景，但还停留在临床前期的探索中，在临床上的应用还有待深入研究。

6.2 临床试验注册

尽管中药治疗 NSCLC 耐药在基础研究领域有较大进展，但临床研究相对薄弱。检索 ClinicalTrials.gov 和中国临床试验注册中心 (ChiCTR) 数据库，针对中医药治疗 NSCLC 耐药开展的前瞻性设计研究报道较少。目前，由上海中医药大学附属龙华医院开展的临床试验 (ChiCTR2400093940) “中医药延缓 NSCLC EGFR-TKIs 耐药治疗方法应用示范推广”项目已完成患者入组 [50]。此外，还有关于中药颗粒剂+化疗用于 EGFR-TKI 耐药后患者疗效及安全性的多中心随机双盲对照试验 (ChiCTR2000029144)，该研究在 244 例 EGFR 突变晚期肺癌患者中开展，并将无进展生存期作为主要终点事件进行评价 [51]。此外，在临床真实世界的研究中，中国台湾长庚纪念医院对 6 359 例 IV 期 NSCLC 患者进

行多中心回顾性分析后发现，经中医辅助治疗的 NSCLC 患者的总生存率显著提高 [52]。这些研究成果为中医药逆转 NSCLC 耐药提供了初步临床依据，但从整体来看，设计严谨的随机对照试验仍然缺乏，且现有研究主要集中于复方制剂而非单一有效成分。

6.3 生物标志物探索

寻找有效的生物标志物是开展中医药精准治疗的前提。目前有学者对预测中医药逆转耐药疗效的相关生物标志物进行探索性研究。北京中医药大学东方医院 Fang 等 [53] 研究表明，醒消丸可调控磷脂酶 A2 IVA 组/胶质瘤相关癌基因同源物 1/SRY 盒转录因子 2 (phospholipase A2 group IVA/glioma-associated oncogene homolog 1/SRY-box transcription factor, PLA2G4A-GLI1-SOX2) 轴发挥对肺腺癌干细胞干性的抑制作用，PLA2G4A 表达低或者呈醒消丸干预后代谢特征的患者预后及干性指数均较好，提示 PLA2G4A 或为醒消丸疗效的潜在生物标志物。同时，网络药理学结合系统生物学应用于中药效应机制探索以及生物标志物的筛选越来越广泛，如木犀草素、槲皮素及山柰酚被认为是 NSCLC 治疗的关键有效成分，并与 PI3K/AKT 信号通路有关 [54]。未来的研究应联合多种组学方法发现中药逆转耐药的有效指标，从而指导临床个体化用药以达到更好的疗效并减少不良反应。

7 结语

综上所述，中药活性成分对 NSCLC 耐药具有较好的治疗前景，但仍有诸多不足之处，如缺乏对其药代动力学的研究及临床证据的支持，缺少有效的评价体系作为疗效判断依据。对此，今后应从以下几方面进行深入探究：第一，应用分子生物学手段及基因芯片技术和生物信息学技术对病人进行个体化中药诊疗策略的研究；第二，开展中药制剂协同传统化学抗癌药物作用机制及其药代动力学/药效动力学的系统研究以及新型递送系统的应用研究；第三，推动基础研究结果在临床上的应用，开展高质量多中心大样本临床试验，建立中药逆转耐药疗效及安全评估标准；第四，结合多组学方法及临床信息发现预后性生物标记物，以指导筛选合适的患者。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- Olguin JE, Mendoza-Rodríguez MG, Sanchez-Barrera CA, et al. Is the combination of immunotherapy with conventional chemotherapy the key to increase the efficacy of colorectal cancer treatment? [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(2): 251–267. DOI: [10.4251/wjgo.v15.i2.251](https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i2.251).
- Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1999–2006. DOI: [10.1200/JCO.22.01990](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990).
- Watanabe N, Niho S, Kirita K, et al. Second-line docetaxel for patients with platinum-refractory advanced non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(1): 69–74. DOI: [10.1007/s00280-015-2775-y](https://doi.org/10.1007/s00280-015-2775-y).
- Zhou Q, Zhao H, Lu S, et al. Consensus on the lung cancer management after third-generation EGFR-TKI resistance[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 53: 101260. DOI: [10.1016/j.lanwpc.2024.101260](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101260).
- Steendam CMJ, Ernst SM, Badrising SK, et al. Chemotherapy for patients with EGFR-mutated NSCLC after progression on EGFR-TKI's: Exploration of efficacy of unselected treatment in a multicenter cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2023, 181: 107248. DOI: [10.1016/j.lungcan.2023.107248](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107248).
- 程冰, 宋敏, 徐玲霞. 中药活性成分逆转肿瘤多药耐药及协同增效作用的研究进展[J]. *药学前沿*, 2025, 29(10): 1787–1793. [Cheng B, Song M, Xu LX. Research progress on the synergistic effects of active components from traditional Chinese medicine in reversing tumor multidrug resistance[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2025, 29(10): 1787–1793.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202506032](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202506032).
- Déliot N, Constantin B. Plasma membrane calcium channels in cancer: alterations and consequences for cell proliferation and migration[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(10 Pt B): 2512–2522. DOI: [10.1016/j.bbame.2015.06.009](https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.06.009).
- 赵佳玉. TRPC3 与非小细胞肺癌化疗耐药性的关系研究[D]. 辽宁大连: 大连医科大学, 2023. DOI: [10.26994/d.cnki.gdlyu.2023.000326](https://doi.org/10.26994/d.cnki.gdlyu.2023.000326).
- 敖翔, 詹勇涛, 姜明, 等. ABCG2 基因在非小细胞肺癌细胞耐药中的作用和机制探究[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(14): 1421–1425. [Ao X, Zhan YT, Jiang M, et al. Expression of ABCG2 gene in multidrug-resistant non-small cell lung cancer cells and its possible mechanism[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(14): 1421–1425.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.14.05](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.14.05).
- 戴曦, 唐大春, 袁亮, 等. 和厚朴酚逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的作用及机制[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(4): 316–320. [Dai X, Tang DC, Yuan J, et al. Effect and mechanism of honokiol in reversing paclitaxel resistance in NSCLC[J]. *Journal of Southwest Medical University*, 2024, 47(4): 316–320.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.008).
- 王小梅, 薛春苗, 王艳梅, 等. 川芎嗪对人非小细胞肺癌耐药细胞株 A549/DDP 的相关 ATP 结合盒转运体表达水平的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2023, 47(1): 64–70. [Wang XM, Xue CM, Wang YM, et al. Effects of Tetramethylpyrazine on expression levels of ATP-binding Cassette Transporters in human non-small cell lung cancer drug-resistant cell line A549/DDP[J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 47(1): 64–70.] DOI: [10.16294/j.cnki.1007-659x.2023.01.013](https://doi.org/10.16294/j.cnki.1007-659x.2023.01.013).
- 杨娅. 甘草逆转紫杉醇非小细胞肺癌耐药的效应物质和作用机制研究[D]. 贵州遵义: 遵义医科大学, 2024. DOI: [10.27680/d.cnki.gzyyc.2024.000602](https://doi.org/10.27680/d.cnki.gzyyc.2024.000602).
- 李令冰. 雷公藤内酯醇靶向抑制 HNF1A/SHH 轴逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2024. DOI: [10.27272/d.cnki.gshdu.2024.000753](https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2024.000753).
- Pozzi S, Satchi-Fainaro R. The role of CCL2/CCR2 axis in cancer and inflammation: the next frontier in nanomedicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 209: 115318. DOI: [10.1016/j.addr.2024.115318](https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115318).
- 牛可, 钟剑鑫, 唐静, 等. CCL2 在非小细胞肺癌吉非替尼耐药中的作用及机制[J]. *中国药理学通报*, 2026, 42(1): 131–137. [Niu K, Zhong JX, Tang J, et al. Effects and mechanisms of CCL2 in gefitinib resistance of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2026, 42(1): 131–137.] DOI: [10.12360/CPB202506007](https://doi.org/10.12360/CPB202506007).
- 莫建梅, 黄少远, 朱峰. AurkC 调控 DNA 损伤修复蛋白表达对非小细胞肺癌吉非替尼获得性耐药的机制[J]. *中国药理学通报*, 2026, 42(2): 304–311. [Mo JM, Huang SY, Zhu F. Aurk C regulates the expression of DNA damage repair proteins and affects the acquired resistance to gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2026, 42(2): 304–311.] DOI: [10.12360/CPB202502033](https://doi.org/10.12360/CPB202502033).
- 杨奇奇. 新藤黄酸在增强阿美替尼对非小细胞肺癌敏感性中的协同作用与机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025. DOI: [10.26922/d.cnki.ganzc.2025.000166](https://doi.org/10.26922/d.cnki.ganzc.2025.000166).
- 卢春亚. 黄芩素通过 miR-424-3p/PTEN/PI3K/AKT 通路对非小细胞肺癌增殖及顺铂敏感性的调控机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020. DOI: [10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.000089](https://doi.org/10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.000089).
- 韩阳, 桑舒柳, 周海伦, 等. 基于网络药理学与体外实验探讨淫羊藿素抗非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药的分子机制[J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(9): 50–60, 69. [Han Y, Sang SL, Zhou HL, et al. Exploring molecular mechanism of icaritin against non-small cell lung cancer EGFR-TKIs resistance based on network pharmacology and in vitro experiments[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 58(9): 50–60, 69.] DOI: [10.16305/j.1007-1334.2024.24002073](https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2024.24002073).
- 沈佳伟, 顾春艳, 褚菲菲, 等. 人参皂苷 R_{g2} 调控 PI3K/Akt 通路逆转非小细胞肺癌顺铂耐药的分子机制研究[J]. *当代医药论丛*, 2025, 23(18): 1–3. [Shen JW, Gu CY, Chu FF, et al. Molecular mechanism by which ginsenoside R_{g2} modulates the PI3K/Akt signaling pathway

- to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer[J]. Contemporary Medical Symposium, 2025, 23(18): 1-3.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2025.18.001.
- 22 侯国庆. 柯诺辛碱对人非小细胞肺癌的抗肿瘤作用及分子机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2020.005717.
- 23 王婷, 钱强, 陈荣, 等. 葫芦素B抑制奥希替尼耐药的非小细胞肺癌细胞迁移侵袭的机制研究[J]. 药学报, 2025, 60(3): 731-738. [Wang T, Qian Q, Chen R, et al. Cucurbitacin B regulates the resistance of osimertinib by inhibiting cell migration and invasion in non-small cell lung cancer[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2025, 60(3): 731-738.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1074.
- 24 李爽, 李伟, 魏在日. 甘草酸调控JAK2/STAT3通路影响顺铂耐药非小细胞肺癌的转移活性[J]. 解剖科学进展, 2024, 30(5): 479-481, 490. [Li S, Li W, Wei ZR. Glycyrrhizic acid regulates the metastatic activity of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer by regulating JAK2/STAT3 pathway[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2024, 30(5): 479-481, 490.] DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.05.009.
- 25 任振军, 李玮, 王启哲, 姜黄素通过Wnt抑制因子-1启动子去甲基化逆转非小细胞肺癌顺铂耐药机制研究[J]. 中国药业, 2025, 34(18): 53-58. [Ren ZJ, Li W, Wang QZ. Mechanism of curcumin reversing cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through Wnt-1 promoter demethylation[J]. China Pharmaceuticals, 2025, 34(18): 53-58.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2025.18.012.
- 26 韩国将, 原海忠, 靳晓琴, 等. 异荭草素调节Hippo/Yes相关蛋白信号通路对非小细胞肺癌的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药的影响[J]. 河北中医, 2025, 47(11): 1855-1860. [Han GJ, Yuan HZ, Jin XQ, et al. Effect of isoorientin on acquired resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer by regulating the Hippo/Yes signaling pathway[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 47(11): 1855-1860.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.11.021.
- 27 童艳丽, 黄冠, 梅清华, 等. 木香对非小细胞肺癌中吉非替尼耐药的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(22): 29-31, 37. [Tong YL, Huang G, Mei QH, et al. Effect of radix Aucklandiae on the resistance of gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. China Medical Herald, 2020, 17(22): 29-31, 37.] DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2020.22.008.
- 28 马英. HMGB1在非小细胞肺癌顺铂耐药中的作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2021.001054.
- 29 米佳奇. SIRPG在非小细胞肺癌吉非替尼获得性耐药中的作用研究[D]. 安徽蚌埠: 蚌埠医学院, 2023. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=niGKi0OCHVf4nKo2lRfjdPxxVIqtx893MjgbWKG9o-6LsYQomoLPYZGNXqV8dIWI7S20ZJkT2vh8IBYRfW+U7o_59MY0IMX4Gm3_eBGtZqEhESg_BhpuLoeF5IKYo-MBVBZiUTFChOMXe2djF7SXDLuNZW0scsE1-64ge9BoUlzhjRjX60DQjGTI9e909gK&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 30 吕秀云, 所鸿, 任卉. CISD1敲低通过诱导铁死亡增强非小细胞肺癌对吉非替尼的敏感性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(3): 426-434. [Lyu XY, Suo H, Ren H. CISD1 knockdown enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to gefitinib by inducing ferroptosis[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2025, 46(3): 426-434.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjJRdWljaxlReGF5a2R4eGIyMDI1MDMwMDgaCHVubGN6d21w>.
- 31 门碧莹. 蝙蝠葛碱调控SAT1诱导铁死亡改善肺癌奥希替尼耐药的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2025. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2025.001032.
- 32 王赛男. 双氢青蒿素缓解非小细胞肺癌对奥希替尼耐药的药效和机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000592.
- 33 赵睿暄, 杨微, 陈妍, 等. 芍药苷通过SAT1/ALOX15信号通路增加非小细胞肺癌细胞对培美曲塞敏感性[J]. 解剖科学进展, 2025, 31(5): 639-642, 646. [Zhao RX, Yang W, Chen Y, et al. Paeoniflorin increases the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to pemetrexed through the SAT1/ALOX15 signaling pathway[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2025, 31(5): 639-642, 646.] DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2025.05.012.
- 34 陈建, 孟礼飞, 汪俊, 等. 木蝴蝶苷B在非小细胞肺癌顺铂耐药细胞系中的作用机制研究[J]. 现代实用医学, 2025, 37(2): 125-128. [Chen J, Meng LF, Wang J, et al. The mechanism of Oroxin B in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell lines[J]. Modern Practical Medicine, 2025, 37(2): 125-128.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.004.
- 35 王陈晨. 穿心莲内酯协同吉非替尼克服非小细胞肺癌PC9/G细胞耐药的作用研究[D]. 辽宁锦州: 锦州医科大学, 2023. DOI: 10.27812/d.cnki.glnyx.2023.000290.
- 36 李玲杰. 银杏双黄酮增强紫杉醇发挥抗非小细胞肺癌的药效作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2024. DOI: 10.27044/d.cnki.ggzuz.2024.000396.
- 37 李正雄. 长片段非编码RNA FTH1P3对非小细胞肺癌转移与顺铂耐药的影响及机制探究[D]. 广州: 南方医科大学, 2025. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2025.000085.
- 38 蔺春杨. LncRNA SNHG14通过靶向调控miR-556-3p/ALDH1A1/PI3K轴降低非小细胞肺癌对伏美替尼的敏感性[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2025. DOI: 10.27231/d.cnki.gnymc.2025.000685.
- 39 石蕾, 熊忠林. circRNA-ABC10介导ZEB1调节非小细胞肺癌进展与耐药[J]. 解剖科学进展, 2025, 31(2): 181-185. [Shi L, Xiong ZL. circRNA-ABC10 mediates ZEB1 to regulate the progression and drug resistance of non-small cell lung cancer[J]. Progress in Anatomical Sciences, 2025, 31(2): 181-185.] DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2025.02.009.
- 40 夏云秀, 董洪亮, 刘翠兰, 等. LINC00973通过hsa-miR-150-5p/ABCG5轴调控非小细胞肺癌多药耐药[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(3): 433-443. [Xia YX, Dong HL, Liu CL, et al. LINC00973 regulates multidrug resistance of non-small-cell lung cancer through hsa-miR-150-5p/ABCG5 axis[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2025, 41(3): 433-443.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.03.003.

- 41 姜平. miR-31-5p 调控 PRSS8 参与非小细胞肺癌吉非替尼耐药机制的研究[D]. 河北承德: 承德医学院, 2025. DOI: 10.27691/d.cnki.gcdyx.2025.000424.
- 42 郑传会, 林莉, 汪霞, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在 miR-21 介导的非小细胞肺癌顺铂耐药性中的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(2): 238–248. [Zheng CH, Lin L, Wang X, et al. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in miR-21 mediated cisplatin resistance in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2025, 46(2): 238–248.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RyY2FsQ0hJU29scjIRdWljaxIReGF5a2R4eGIyMDI1MDIwMDcaCG9hYTV3MnYx>.
- 43 叶丽静, 李雨玲, 曹卓. 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂通过微小RNA-92a/Wnt/ β -连环蛋白通路影响非小细胞肺癌细胞的顺铂耐药机制研究[J]. 中国医药, 2024, 19(12): 1781–1785. [Ye LJ, Li YL, Cao Z. The mechanism of 5-fluorouracil combined with oxaliplatin on cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through microRNA-92a/Wnt/ β -catenin pathway[J]. China Medicine, 2024, 19(12): 1781–1785.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RyY2FsQ0hJU29scjIRdWljaxITemhvbmdndW95eTlwMjQxMjAwNR0leXZzaWRqeng%3D>.
- 44 唐伊璇. 基于网络药理学探究臭椿酮调控 PI3K/Akt 及糖酵解通路的抗非小细胞肺癌作用[D]. 广州: 广州医科大学, 2024. DOI: 10.27043/d.cnki.ggzyc.2024.000465.
- 45 潘先薇. HDAC7/PKM2/p53 轴调控糖酵解克服非小细胞肺癌耐药的作用及机制研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2025. DOI: 10.27314/d.cnki.gsscu.2025.000665.
- 46 李紫瑞. 黄芪甲苷逆转非小细胞肺癌 A549/DDP 细胞顺铂耐药的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000432.
- 47 张艺. 防己中逆转非小细胞肺癌化疗耐药性有效成分的筛选及分子机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019. <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/Ch1UaGVzaXNOZXdtb2xyOVMyMDI2MDUxMjA3Mjk0NjRDRDAXNzY4ODI4GghnYnJkNm56eA%3D%3D>.
- 48 Zou K, Li Z, Zhang Y, et al. β -elemene enhances radiosensitivity in non-small-cell lung cancer by inhibiting epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell traits via Prx-1/NF- κ B/iNOS signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(2): 2575–2592. DOI: 10.18632/aging.202291.
- 49 唐乾, 先正平, 唐钰, 等. 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[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2025, 48(2): 47–61. [Tang Q, Xian ZP, Tang Y, et al. 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[J]. Journal of Nanjing Normal University (Natural Science Edition), 2025, 48(2): 47–61.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-4616.2025.02.006.
- 50 王中奇. 中医药延缓非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药的方案应用与推广[DB/OL]. 中国临床试验注册中心(ChiCTR), 注册号: ChiCTR2400093940. (2024-12-13)[2026-02-28]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=172897>
- 51 冯琴. 经方当归芍药散治疗湿瘀互结型非酒精性脂肪性肝病临床疗效评价研究[DB/OL]. 中国临床试验注册中心(ChiCTR), 注册号: ChiCTR2000029144. (2020-01-17)[2026-02-28]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=48258>
- 52 Lu TT, Wu CE, Huang TH, et al. Integrating Chinese herbal medicine in advanced lung cancer: a multicenter real-world study using target trial emulation[J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157239. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.157239.
- 53 Fang X, Li J, Pang H, et al. Xingxiao pills suppresses lung adenocarcinoma progression by modulating lipid metabolism and inhibiting the PLA2G4A/ GLI1/ SOX2 axis[J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156826. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156826.
- 54 韩宇慧, 秦梦玺, 陈玉龙, 等. 千金苇茎汤合沙参麦冬汤调控 PD-1/PD-L1 与 PI3K/Akt 信号通路改善 NSCLC 炎症免疫微环境机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1–15(2026-03-23). [Han YH, Qin MX, Chen YL, et al. Mechanistic study of Qianjin Weijing Tang combined with Shashen Maidong Tang in modulating PD-1/PD L1 and PI3K/Akt Signaling pathways to improve inflammatory immune microenvironment in NSCLC[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 1–15(2026-03-23).] DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20261024.

收稿日期: 2026 年 02 月 28 日 修回日期: 2026 年 05 月 18 日

本文编辑: 李 阳 洗静怡