

中药复方调控MAPK信号通路治疗肺癌的研究进展

霍 双

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年4月20日; 录用日期: 2023年6月5日; 发布日期: 2023年6月15日

摘 要

肺癌作为一种发病率和死亡率极高的恶性肿瘤, 对人类的生命健康有着重大威胁。现代药理实验研究表明中医药可以通过调控相关信号通路进行肺癌干预, MAPK信号通路作为调节参与恶性肿瘤发生的关键信号通路, 在肿瘤发展过程中起着关键作用。中药复方作为中医中药的精华, 具有多成分、多靶标及多通路的独特优势, 中药复方抗癌研究近年来已逐步成为抗肺癌药物研究热点之一。本文通过对以中药复方调控与肺癌密切相关的MAPK信号通路治疗肺癌近年的国内、外相关文献进行检索分析, 从中药复方调控信号通路干预肺癌肿瘤细胞凋亡自噬、生长侵袭以及肿瘤血管生成等相关机制方面进行归纳与总结, 希望能够为研究中医药干预MAPK信号通路治疗肺癌的作用机制、开发研究中药组方治疗肺癌以及发现新的药物作用靶点提供新思路。

关键词

肺癌, 信号通路, 中药, 作用机制

The Research Progress of Traditional Chinese Medicine Compound Control MAPK Signaling Pathways for the Treatment of Lung Cancer

Shuang Huo

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 20th, 2023; accepted: Jun. 5th, 2023; published: Jun. 15th, 2023

Abstract

As a kind of lung cancer incidence and high mortality rate of malignant tumor, significant threats

to human life and health. Modern pharmacological studies have shown that Chinese medicine can regulate and control related signaling pathway in lung cancer by intervention, MAPK signaling pathways as a key signaling pathways regulating participates in malignant tumor, plays a key role in the process of tumor development. Traditional Chinese medicine compound as the essence of traditional Chinese medicine, with multiple components, multiple targets and pathways of the unique advantages, Chinese medicine compound anti-cancer research in recent years has gradually become one of research hot spot in lung cancer drug resistance. This article through to traditional Chinese medicine compound regulation and MAPK signal pathways in the lung cancer is closely related to the treatment of lung cancer in recent years, the related literature at home and abroad were reviewed analysis, from the traditional Chinese medicine compound control signaling pathways intervention lung tumor cell apoptosis, autophagy, invasive growth as well as the mechanism of tumor angiogenesis related aspects are summarized and the summary, hope to study the mechanism of action of intervention MAPK signal pathway of traditional Chinese medicine treatment of lung cancer and traditional Chinese medicine formula to treat lung cancer research development, and discover new drug targets to provide new way of thinking.

Keywords

Lung Cancer, Signaling Pathways, Traditional Chinese Medicine (TCM), Mechanism of Action

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肺癌的介绍

肺癌(lung cancer)是全球发病率最高、对人类生命危害最大的恶性肿瘤之一[1]。目前肺癌的病因与发病机制尚未完全明确,但通常认为这与空气污染问题与吸烟等危险因素有相当密切的联系,除此之外电离辐射、饮食以及营养、遗传和基因改变等也有其相关性[2] [3]。现如今肺癌的主要治疗手段为手术疗法、化学疗法、放射疗法和分子靶向治疗这几类常规治疗方法[4]。手术疗法通常只适用于早期局限性肺癌患者,其中约 80%手术病例为肺叶切除术;化学疗法常适用于 IV 期肺癌患者或 IIA 和 IIB 期术后辅助治疗,然而化学疗法的毒副作用通常较为严重;放射疗法可单独使用或与化学疗法联合使用,可应用于治愈和姑息治疗[5] [6]。然而这些治疗手段的临床疗效却十分有限。例如目前单一使用西医靶向药物治疗对于延长患者的无疾病进展期及改善患者的生存质量较为有效,然而通常经过一段时间的治疗后,会出现药物的作用减弱甚至无效的耐药性情况[7]。

使用中医药手段治疗肺癌在近年来逐渐体现独特优势,现已逐步形成了中西医结合治疗肺癌的理论和方法体系。通过研究中药复方与肺癌相关信号通路的作用机制,对更加科学有效治疗肺癌提出新思路以及开发相关新药都有着极大的指导意义。本文围绕已有研究证明临床有效的可调控 MAPK 此条经典信号通路的中药复方干预治疗肺癌的研究进展进行综述分析。

2. MAPK 信号通路的介绍

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是一类细胞中广泛存在的丝氨酸/苏氨酸的蛋白激酶,参与包括细胞代谢编程、增殖、存活、分化及凋亡等各种细胞反应过程。MAPK 家族主要包括 P38MAPK、JNK (氨基末端激酶)以及 ERK1/2 (细胞外信号调节激酶) 3 条信号通路[8],其中 P38MAPK 和 JNK 可以被各种物理、化学和生物应激刺激所激活,而 ERK1/2 级联主要处理细胞生长

因子的刺激信号转导。作为人体中最重要的信号传导级联通路之一，MAPK 的激活途径为典型的 3 级酶促级联反应，即所谓的三层 MAPK 双磷酸化激活的级联。在上游的激活蛋白被细胞因子、神经递质等胞外刺激激活后与特定受体结合，通过三级激酶激活模式将信号逐级放大，逐级磷酸激活其下游转录因子，调节下游靶基因的表达，从而发挥对肿瘤细胞的生长、增殖、转移、侵袭及凋亡的调控[9]。

3. MAPK 信号通路干预肺癌的作用机制

3.1. 诱导肺癌细胞凋亡

MAPK 家族中不同通路的作用具有一定的特异性，研究发现，P38MAPK 和 JNK 的信号通路蛋白磷酸化水平上调会促使肿瘤细胞凋亡，而 ERK 的激活则会抑制肿瘤细胞凋亡[10]。应激激活的 P38MAPK、JNK 通过转录依赖性和非转录依赖性机制整合不同传输点的信号，最终集中激活半胱天冬酶从而使促凋亡 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 家族蛋白介导线粒体透化作用引起的线粒体外膜蛋白诱导释放，几种 Bcl-2 家族蛋白包括促凋亡组和抗凋亡组[11]。其中激活蛋白 1 (AP-1) 和 p53 肿瘤抑制蛋白两种转录因子与多种促凋亡靶基因表达密切相关，P38MAPK 和 JNK 介导的磷酸化可以在转录过程中和转录后通过激活 AP-1 和 p53，导致促凋亡蛋白高表达和抗凋亡蛋白低表达，促进肿瘤细胞程序性死亡。P38MAPK 和 JNK 还可以通过诱导 Bcl-2 相关蛋白(Bax)磷酸化和线粒体易位释放促凋亡蛋白 Bad (Bcl-2 细胞死亡拮抗剂)以促进肿瘤细胞凋亡[12]。

3.2. 诱导肺癌细胞自噬

P38MAPK 和 JNK 可以调节细胞自噬程序。研究表明 P38MAPK 的持续激活可以诱导自噬性细胞死亡，当 P38MAPK 持续激活时，抗凋亡蛋白 Bcl-x1 (特大 B 细胞淋巴瘤) 和 Bcl-2 在线粒体中的堆积会被减弱[13]；TNF α (肿瘤坏死因子 α) 等外在途径也可以通过激活 JNK 的磷酸化从而诱导 caspase-8 介导的 BH3 蛋白和 Bid (BH3 相互作用域死亡激动剂) 蛋白裂解，促进肺癌细胞凋亡[14]。

3.3. 阻滞肺癌细胞生长侵袭

MAPK 信号通路异常激活与肺癌的生长和转移密切相关。研究证明 ERK 和 P38MAPK 的激活能够诱导肺癌肿瘤细胞 G2 期细胞周期停滞，干预肿瘤细胞生长进程[15]。MAPK/ERK 作为细胞信号传导的重要节点，其下游细胞信号传递蛋白通过介导细胞外的信号跨膜传递发挥调节肺癌细胞分化和增殖作用。当体内靶基因被激活后，下游激酶活化促进机体转录表达，可将细胞外信号传递到细胞内，介导细胞外基质降解，影响肺癌肿瘤细胞运动和粘附，发挥降解细胞外基质作用，调控肿瘤细胞穿透基底膜侵袭转移[16]。

3.4. 调控肺癌细胞耐药

无论是化疗或是靶向治疗方案，随着肺癌患者治疗周期的延长，耐药性的发生不可避免，这是造成化疗和生物靶向治疗失败的主要原因。经研究表明 MAPK 信号通路与肿瘤多药耐药性有相关性[17]。MAPK 信号通路的低表达是非小细胞肺癌靶向治疗耐药的独立危险因素。作为 MAPK 信号通路中的主要通路之一 MAPK/ERK，其三级激酶级联传导通路为 RAS (上游激活蛋白)-RAF-MEK-ERK。当对 RAS 有负调控作用的 NF1 (神经纤维素) 发生基因突变，或是化学药物破坏的 MEK 被 MAST1 重新激活后，耐药性就会产生[18]。MAPK/JNK 通路通过下调 P-gp、MRP1、Bcl-2 的表达，从而达到逆转肿瘤多药耐药情况。

3.5. 抑制肿瘤血管新生

肿瘤新生血管为肿瘤发展提供必需的营养物质，是肿瘤侵袭生长、侵袭、转移复发的关键步骤和必

要条件之一, 在没有血管的情况下, 肿瘤组织很少超过两毫米, 因此抑制肿瘤血管的新生对于肺癌的发展与预后研究进展意义重大[19]。肿瘤组织中血管生成信号大多不能正常调节, 经常表现为偏高或增强, 导致生长因子过度表达[20]。而 MAPK 信号通路被炎症细胞因子等胞外物质刺激激活后, 可多效级联磷酸化肿瘤血管生成启动区域的下游靶点 AP-1 和 NF- κ B 结合位点, 从而上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 级联控制激活重组激动蛋白并调节内皮细胞增殖、迁移和存活进而影响调节肿瘤血管新生[21]。

4. 相关中药复方

江跃德等人总结宝贵用药经验组方的复方肿瘤消(芋儿七、金牛七、铁牛七、灯台七、追风七、太白三七)具有清热解毒、活血消肿、益气补血功效。实验证明该方可通过激活 p38MAPK 信号通路使其持续活化, 上调 p53 基因表达水平, 而上调 Bax, 下调 Bcl-2 的表达, 导致 caspase9 活化, 启动细胞凋亡线粒体途径, 诱导人肺腺癌 A549 肿瘤细胞凋亡[22]。

肺积宁方(柴胡、黄芩、半夏、人参、龙骨、牡蛎、山慈菇、莪术、浙贝母、桔梗、茯苓、炙甘草)是由《伤寒论》中的经典名方桂枝龙骨牡蛎汤化裁而来, 具有扶正祛邪功效。殷东风等人研究证实肺积宁方含药血清可以上调自噬基因 Beclin1、LC3B-IIAtg5 的表达, 诱导 Lewis 肺癌细胞自噬凋亡, 进而发挥抑制肿瘤作用, 这一作用发挥机制可能与激活 JNK/p38MAPK 有关[23]。

源自《金匱要略》中的经方木防己汤(木防己、石膏、桂枝、人参)具有祛痰化湿的功效。杨柳等人研究证实木防己方中的有效成分百秋李醇可以上调 Bax 蛋白、Cleaved-cas3 蛋白, 下调 PCNA、Ki67、Bcl-2 蛋白表达水平, 促进肺癌细胞 A549 凋亡, 诱导肺癌细胞凋亡和自噬, 其机制与激活 JNK 信号通路有[24]。

出自《金匱要略》的经方葶苈大枣泻肺汤(葶苈子、大枣)具有泻肺平喘、利水消肿、健脾益气之功效。张漂等人研究证明葶苈大枣泻肺汤中主要活性分子槲皮素、豆固醇、 β -谷固醇、异鼠李素等成分可以有效抑制肿瘤细胞凋亡抑制其增殖, 这可能主要与调控 MAPK 信号通路发挥促进细胞凋亡作用相关[25]。

国医大师晁恩祥教授临床治疗肺结节的经验方益肺散结解毒汤(太子参、金荞麦、白花蛇舌草、半枝莲、浙贝、夏枯草、香附)具有补虚驱邪解毒之效。王雪茹等人研究证明益肺散结解毒汤肯通过上调 TP53 基因表达, 下调 BCL-2 及 BIRC5 的表达, 从而促进人肺腺癌 A549 细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用, 这主要通过调控 MAPK 在内的的信号通路进行干预[26]。

齐秋晨等人研究证实具有益气养阴、化痰通络、清热解毒之功效的自拟方益肺通络方改良方(灵芝、丹参、百部、矮地茶)可以上调肿瘤组织中的 p53、Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达来诱导肿瘤细胞凋亡, 其机制与激活 p38MAPK 信号通路有关[27]。

出自《医门法律》的清燥救肺汤(桑叶、石膏、麦门冬、胡麻仁、真阿胶、枇杷叶、人参、杏仁、甘草)具有清燥润肺、养阴益气之功效。熊迎秋等人研究表明清燥救肺汤可能通过下调肺癌小鼠体内 p38MAPK 蛋白表达水平, 调控 MAPK 信号通路, 发挥延缓肺癌发展及转移功能[28]。

出自清朝著名医家王清任《医林改错》的血府逐瘀汤(桃仁、红花、当归、生地、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、柴胡、甘草)具有活血化瘀功效, 在临床上治疗气滞血瘀型肺癌疗效显著。徐旭等人研究表明血府逐瘀汤可能通过 MAPK 通路信号传导作用于肺癌细胞的细胞周期阻滞, 进而发挥抑制肺癌细胞生长作用[29]。

安徽中医药大学第一附属医院特色中药制剂复方守宫散(守宫、生晒参、何首乌、梅花、三七、没药)具有消肿止痛、补虚解毒的功效。梁风尘等人研究表明复方守宫散可能通过抑制 MAPK 信号通路中下游基因的表达, 直接或间接减少细胞膜表面生长因子受体的产生, 发挥抑制肺癌细胞生长和分裂的作用, 抑制肺癌发展[30]。

出自《伤寒杂病论》的经方四逆汤(制附子、干姜、炙甘草)具有温中散寒、回阳救逆的功效。王倩等

人研究证明四逆汤可以通过抑制 MAPK 信号通路异常激活, 抑制人肺腺癌细胞 A549 的生长, 发挥抑制肿瘤增殖作用[31]。

广东省吴万垠教授以四君子汤为底组方出具有补脾益肺、清热解毒、去瘀散结功效的扶正抗癌方(太子参、黄芪、白术、炒薏苡仁、甘草、蛇舌草、龙葵、山慈菇、石见穿、蛇炮筋、莪术)。杨小兵等人研究证明扶正抗癌方可以下调 REK 及 p-ERK 表达水平, 增强吉非替尼抑制肺癌 H1650 移植瘤细胞增殖作用[32]。

陈婉琼等人研究发现贞芪扶正胶囊(黄芪、女贞子)可以在细胞迁移、信号传导和转录调节等多种生物过程抑制非小细胞肺癌, 主要与调控 MAPK 信号通路有关[33]。

研究显示二陈汤及其加减变方能够通过下调 JNK 及 P-38 信号通路进而有效降低肿瘤血管生成标志物 VEGF 水平, 降抑制肿瘤血管的形成[34]。

益气除痰方可以下调包括 ERK 在内的多种血管新生相关信号分子蛋白表达, 降低其磷酸化水平, 抑制 ERK1/2 等多个通路活性, 从而显著降低肿瘤组织微血管密度, 抑制肿瘤血管新生, 有效改善肿瘤微环境[35]。

六神丸(麝香、牛黄、冰片、珍珠、制蟾酥、明雄黄)作为以毒攻毒治法的代表方剂主要功效为清热解毒、消肿止痛。黄利敏等人经实验研究证实六神丸可以下调肺癌 A519 细胞 VEGF 蛋白表达从而发挥抗肿瘤血管生成作用, 这一过程是通过抑制 Ras (癌基因异常表达最常见的突变基因)基因表达, 降低 Raf 激酶活性(MEK 上游激活因子), 调控 MEK/MAPK 信号通路完成的[36]。

加味麻杏石甘汤(麻黄、杏仁、石膏、甘草、黄芩)具有清热解毒、降气平喘的功效。王越华等人研究表明加味麻杏石甘汤中的苦杏仁苷、黄芩苷等活性成分可以抑制 MAPK 信号通路上游靶点 EGFR 表达, 下调 MAPK 信号通路, 调控肺癌小鼠体内中性粒细胞发生自噬及吞噬, 减少中性粒细胞浸润, 增强线粒体和溶酶体功能, 调控炎症反应与氧化应激等过程进而防止肺癌[37]。

养阴温阳方(麦冬、绞股蓝、重楼、葫芦巴)的具有益气养阴、扶正祛邪作用。赵蓓等人实验研究证明养阴温阳方可以促进 JNK、p38MAPK 和 ERK 磷酸化, 其中上调 JNK 和 p38MAPK 可以促进 DC 成熟和促炎性因子分泌, 养阴温阳方通过调控 MAPK 信号通路促进肺癌小鼠 DCs(树突状细胞)成熟, 从而提高 CD4+T 细胞比例并促进 T 细胞分化, 增强机体免疫功能, 发挥抑制肿瘤增殖的作用[38]。

芪甲扶正方(黄芪、鳖甲、乌梅、仙鹤草、瓦楞子、秦艽、半枝莲、莪术鼠妇)作为北京中医药大学东直门医院用于辅助治疗非小细胞肺癌的院内制剂, 具有健脾益肾、固摄扶正的作用。刘寰宇等人研究表明芪甲扶正方可以改善肺癌小鼠的 T 淋巴细胞相关免疫功能, 降低 CD4+T 淋巴细胞各亚型表达, 调控小鼠自身免疫及炎症水平, 发挥抗肺癌癌因性疲乏的作用, 这与调控 MAPK 信号通路具有相关性[39]。

西黄胶囊(乳香、没药、牛黄、麝香)是由《外科证治全生集》中犀黄丸改制而成, 作为传统医学经典抗癌方具有解毒散瘀、散结止痛之功效, 临床上治疗肺癌及放射性损伤有显著疗效。林鹏展等人研究表明西黄胶囊有效降低肿瘤标志物 SCC、CYFRA21-1 等水平以及改善免疫功能指标 CD3+水平, 明显降低肺癌患者放射性损伤尤其是骨髓抑制的发生。其作用通路主要与 MAPK 信号通路有关[40]。

加减补肺化痰汤(党参、黄芪、生地黄、紫菀、川芎、赤芍、丹参、前胡、杏仁、莪术、三棱、半枝莲、白花蛇舌草、甘草)具有补气活血化淤之功效。覃祥龙等人研究证明加减补肺化痰汤通过调节 ERK/MAPK 信号通路以提高 EGFR (相关危险性易突变基因)抑制剂的治疗反应等过程, 促进树突状细胞有效地吞噬非小细胞肺癌肿瘤细胞[41]。

石亚楠等人研究证实二陈汤及其各种加减方可以通过降低多药耐药相关蛋白 P-gp 及 MRP1 蛋白表达抑制 MAPK/JNK 转导信号通路活性, 从而达到逆转多药耐药的效果[42]。

国医大师周仲英教授基于“癌毒”机理理论拟定的有效治疗肿瘤的方剂消癌解毒方(白花蛇舌草、山

慈菇、僵蚕、蜈蚣、八月札、太子参、麦冬)具有消癌解毒、益气养阴之功效。王羽超等人实验研究发现消癌解毒方可以通过激活 MAPKs 信号通路,促进非小细胞肺癌患者 Bax 上调表达,抑制 Bcl-2 蛋白表达水平,对肺癌 A549 细胞发挥促凋亡作用;消癌解毒方能明显抑制与细胞迁移侵袭密切相关基因 MMP-2、MMP-9 的表达,从而有效抑制 a549 细胞的转移和侵袭[43]。

醒消丸(雄黄、麝香、乳香、没药)作为外科痈疡肿毒校验方具有消肿散结、活血止痛的功效。周相男等人研究表明醒消丸中的有效物质通过调控 MAPK 在内的多条信号通路影响肺癌细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡自噬、抑制血管生成、代谢重编程等多个方面治疗肺癌[44]。

出自《温病条辨》的沙参麦冬汤(沙参、麦冬、玉竹、天花粉、扁豆、甘草、桑叶)具有清养肺胃、生津润燥的功效,临床改善肺癌患者症状以及改善化疗药物引起的不良反应有明显疗效。李桂民等人研究证明沙参麦冬汤中的多种有效物质可以在影响肺癌肿瘤细胞周期、凋亡自噬、增殖转移、肿瘤血管生成、减少炎症反应,提高机体免疫能力以及提高化疗药物敏感性等多方面达到肺癌协同治疗作用,这与通过调控 MAPK 信号通路诱导肺癌细胞发生氧化应激反应有关[45]。

5. 小结与展望

肺癌作为发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,尽管已经证实可以通过中医药调控相关信号通路对肺癌进行干预,但肺癌的发生发展过程是非常复杂的,目前对肺癌的机制并未完全明确,相关中医药的作用机制研究仍很薄弱。癌症的发生发展是一个错综复杂的过程,相比于西医药物而言,中药由于其成分更加复杂,且具有多靶点、多重功效、毒副作用小及不易产生耐药性等优点,已经越来越引起人们的重视,开发具有疗效好、毒副作用小的药物应用于肺癌的治疗已经成为当前迫切需要解决的问题。本文总结了近年来发表的通过调控 MAPK 信号通路治疗肺癌的相关中药复方,目的希望能够将中医药与现代医学研究方法相结合以更好的发挥中医药的作用,为更多学者从多方面、深层次的研究中医药对于肺癌的作用机制,开发新的有效复方提供参考。

参考文献

- [1] Yarmus, L., Nguyen, P.T., Montemayor, K., *et al.* (2018) Year in Review 2017: Interventional Pulmonology, Lung Cancer, Pleural Disease and Respiratory Infections. *Respirology*, **23**, 628-635. <https://doi.org/10.1111/resp.13306>
- [2] Tan, W.L., Jain, A., Takano, A., *et al.* (2016) Novel Therapeutic Targets on the Horizon for Lung Cancer. *The Lancet Oncology*, **17**, e347-e362. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1404634>
- [3] Vestergaard, H.H., Christensen, M.R. and Lassen, U.N. (2018) A Systematic Review of Targeted Agents for Non-Small Cell Lung Cancer. *Acta Oncologica*, **57**, 176-186. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1404634>
- [4] 王学谦, 侯炜, 郑佳彬, 等. 中医综合治疗方案维持治疗晚期非小细胞肺癌的多中心、大样本、前瞻性队列研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 690-694.
- [5] Harðardóttir, H., Jonsson, S., Gunnarsson, O., Hilmarsdóttir, B., Asmundsson, J., Gudmundsdóttir, I., Saevarsdóttir, V.Y., Hansdóttir, S., Hannesson, P. and Gudbjartsson, T. (2022) Advances in Lung Cancer Diagnosis and Treatment—A Review. *Laeknabladid*, **108**, 17-29.
- [6] Jonna, S. and Subramaniam, D.S. (2019) Molecular Diagnostics and Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): An Update. *Discovery Medicine*, **27**, 167-170.
- [7] 姜苗, 左明焕, 侯丽, 等. 中医药治疗肺癌的优势分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3): 3-4.
- [8] Wang, J.R., Luo, Y.H., Piao, X.J., *et al.* (2019) Mechanisms Underlying Isoliquiritigenin-Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest via ROS-Mediated MAPK/STAT3/NF- κ B Pathways in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Drug Development Research*, **80**, 461-470. <https://doi.org/10.1002/ddr.21518>
- [9] Chen, R., Wu, J., Lu, C., *et al.* (2021) Systematic Transcriptome Analysis Reveals the Inhibitory Function of Cinnamaldehyde in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 611060. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.611060>
- [10] Lu, Z. and Xu, S. (2006) ERK1/2 MAP Kinases in Cell Survival and Apoptosis. *International Union of Biochemistry*

- and Molecular Biology Life*, **58**, 621-631. <https://doi.org/10.1080/15216540600957438>
- [11] Green, D.R. and Llambi, F. (2015) Cell Death Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a006080. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006080>
- [12] Yue, J. and López, J.M. (2020) Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2346. <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>
- [13] Yu, L., Alva, A., Su, H., *et al.* (2004) Regulation of an ATG7-beclin 1 Program of Autophagic Cell Death by Caspase-8. *Science*, **304**, 1500-1502. <https://doi.org/10.1126/science.1096645>
- [14] Guo, Y.J., Pan, W.W., Liu, S.B., *et al.* (2020) ERK/MAPK Signalling Pathway and Tumorigenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- [15] Zhu, Y., Zhu, C., Yang, H., *et al.* (2020) Protective Effect of Ginsenoside Rg5 against Kidney Injury via Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation and the MAPK Signaling Pathway in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, **155**, Article ID: 104746. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104746>
- [16] Pan, B., Sun, J., Liu, Z., *et al.* (2021) Longxuetongluo Capsule Protects against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury through Endoplasmic Reticulum Stress and MAPK-Mediated Mechanisms. *Journal of Advanced Research*, **33**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.01.016>
- [17] 柴冬亚, 袁佳琪, 周轶平. MAPK 信号通路影响肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 948-953.
- [18] 马彦娥, 符号, 郝光军, 等. miR-532-3p, MAPK 在非小细胞肺癌患者靶向治疗耐药中的表达及其相关性分析[J]. 海南医学, 2023, 34(1): 6-10.
- [19] Priya, S.K., *et al.* (2016) Tumour Angiogenesis-Origin of Blood Vessels. *International Journal of Cancer*, **139**, 729-735.
- [20] Krishnapriya, S., Sidhanth, C., Manasa, P., *et al.* (2019) Abstract 182: Cancer Stem Cells and Tumor Angiogenesis in Serous Adenocarcinoma of Ovary. *Cancer Research*, **79**, 182. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-182>
- [21] Zhou, W., Yang, L., Nie, L., *et al.* (2021) Unraveling the Molecular Mechanisms between Inflammation and Tumor Angiogenesis. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 301-317.
- [22] 江跃德, 曹晓蕾, 刘建军, 等. “肿瘤消”诱导肿瘤细胞凋亡的作用研究[J]. 动物医学进展, 2014(12): 84-88.
- [23] 周立江. 肺积宁方对 Lewis 肺癌抗肿瘤作用及自噬效应的实验研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [24] 杨柳. 木防己汤及其有效组分诱导肺癌凋亡和自噬的机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [25] 张漂, 司富春, 刘子提. 葶苈大枣泻肺汤治疗肺癌的网络药理学分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 195-201.
- [26] 王雪茹. 益肺散结解毒汤治疗肺癌的有效成分研究及作用机制初探[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [27] 齐秋晨. 中药益肺通络方及其改良方对肺癌生长和转移的抑制作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [28] 熊秋迎, 朱金华, 孙昊鑫, 郭慧君, 胡丽霞, 叶荷平. 清燥救肺汤对乌拉坦诱导肺癌模型鼠 TGF- β 1、Smad2 和 p38 MAPK 的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 14-18.
- [29] 徐旭, 侯恩存, 熊佳惠, 赵艺蔓. 基于网络药理学研究血府逐瘀汤治疗中晚期气滞血瘀型肺癌的作用机制[J]. 西部中医药, 2022, 35(9): 32-45.
- [30] 梁风尘. 基于入血成分和网络药理学初探复方守宫散治疗肺癌的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [31] 王倩. 四逆汤诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及对 MAPK 信号通路影响研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [32] 杨小兵. 扶正抗癌方对吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的增效研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [33] 陈婉琼, 林少梅, 陈明珠, 张飞燕. 基于网络药理学探讨贞芪扶正胶囊抗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 大众科技, 2022, 24(9): 133-137+78.
- [34] 江洋. 二陈汤及其加减方通过 JNK 信号通路抑制 NSCLC 肿瘤血管生成的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [35] 吕卓. 益气除痰方调控 GRP78 介导多条信号通路抑制肿瘤血管新生的机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广

- 州中医药大学, 2017.
- [36] 黄利敏. 六神丸抗肺癌血管生成及信号转导途径的实验及临床研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [37] 王越华. 加味麻杏石甘汤调控中性粒细胞防治肺癌的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2021.
- [38] 赵蓓. 养阴温阳方诱导树突状细胞活化抗肺癌机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [39] 刘寰宇. 芪甲扶正方防治肺癌因性疲乏的有效性及其作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [40] 林鹏展. 基于网络药理学探讨西黄胶囊联合放疗治疗肺鳞癌放射性损伤的临床及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [41] 覃祥龙, 吕婷婷, 韦媛菊, 柳华英, 庞翠英, 江颖, 冯原. 基于网络药理学探讨加减补肺化痰汤治疗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 广西医学, 2022, 44(3): 296-302.
- [42] 石亚楠. 二陈汤通过 JNK 信号通路干预非小细胞肺癌多药耐药的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [43] 王羽超. 消癌解毒方联合 AP 方案化疗治疗无驱动基因的晚期肺腺癌的临床及机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [44] 周相男, 胡凯文, 李志明, 高磊, 周天. 基于网络药理学和分子对接分析醒消丸治疗肺癌潜在靶点及作用机制[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(11): 849-859.
- [45] 李桂民, 李耀辉, 李哲, 曾璐, 见婷雯. 基于网络药理学和分子对接探讨沙参麦冬汤治疗肺癌的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1685-1691.