

鱼腥草抗肺癌作用机制的研究进展

宋新强^{1a,b*}, 杨金燕^{1a}, 李杨², 张岩^{1a}, 王佳慧^{1c}

(1. 信阳师范大学 a. 生命科学学院; b. 医学院; c. 国际教育学院, 河南 信阳 464000;
2. 信阳市中心医院 超声科, 河南 信阳 464000)

摘要: 鱼腥草是临床常见的药食同源药材, 基于其良好的抗炎、抗肿瘤和免疫调节等活性, 结合国内外关于鱼腥草治疗肺癌的相关研究进展, 从抑制肺癌细胞侵袭和迁移、停滞肺癌细胞周期、诱导肺癌细胞自噬、介导肺癌细胞凋亡、抑制新生血管生成、抑制氧化应激、增强机体免疫功能、改善肺炎炎症反应、增强肺癌细胞对放疗的敏感性等方面, 对鱼腥草抗肺癌的潜在作用机制进行了系统的梳理, 为鱼腥草在生物医药领域的深入研究和应用提供相关参考和指导。

关键词: 鱼腥草; 肺癌; 分子机制; 研究进展

中图分类号: R28

文献标志码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress on mechanism of anti-lung cancer effect of *Houttuynia cordata* Thunb.

SONG Xinqiang^{1a,b*}, YANG Jinyan^{1a}, LI Yang², ZHANG Yan^{1a}, WANG Jiahui^{1c}

(1a. College of Life Sciences; b. College of Medicine; c. College of International Education,
Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China;
2. Department of Ultrasound, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China)

Abstract: *Houttuynia* Thunb. is a commonly used medicinal and edible homologous medicinal material in clinical practice. The relevant research progress on *Houttuynia cordata* Thunb. was summarized in the treatment of lung cancer at home and abroad based on its good anti-inflammatory, anti-tumor, and immune regulatory activities, and the potential mechanisms of *Houttuynia cordata* Thunb. against lung cancer such as inhibiting the invasion and migration of lung cancer cells, arresting the cell cycle of lung cancer cells, inducing autophagy of lung cancer cells, mediating apoptosis of lung cancer cells, inhibiting angiogenesis, inhibiting oxidative stress, enhancing the immune function of the body, improving the inflammatory response of pneumonia, and enhancing the sensitivity of lung cancer cells to radiotherapy and chemotherapy, with a view to providing relevant references and guidance for the further research and application of *Houttuynia cordata* Thunb. in the biomedical field.

Key words: *Houttuynia cordata* Thunb.; lung cancer; molecular mechanism; research progress

0 引言

据2016—2022年国家癌症中心发布的全国癌症流行病学相关数据^[1-5]显示,2012—2016年间,肺癌久居我国癌症新发病例数首位。尽管在多学科诊疗模式、基因检测预警、靶向药物精准干预、细

胞免疫疗法等多种因素交叉影响下,肺癌在预警、诊断和治疗上进展明显,但与之相关的高耐药率、高复发率及高死亡率等不良结局仍频繁发生,其发病率和死亡率也逐年上升,有效研发、优化临床治疗药物以改善肺癌患者不良结局愈发显得迫切。鱼腥草归肺经,具有清热解毒、消痈排脓、利

收稿日期:2024-04-19;修回日期:2024-09-11;*.通信联系人,E-mail:xqsong2012@126.com

基金项目:国家自然科学基金项目(U1804179);河南省科技攻关计划项目(202102310190)

作者简介:宋新强(1974—),男,河南商城人,教授,博士,主要从事癌症发病机制研究。

引用格式:宋新强,杨金燕,李杨,等.鱼腥草抗肺癌作用机制的研究进展[J].信阳师范大学学报(自然科学版),2025,38(2):239-248.

SONG Xinqiang, YANG Jinyan, LI Yang, et al. Research progress on mechanism of anti-lung cancer effect of *Houttuynia cordata* Thunb. [J]. Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition), 2025, 38(2): 239-248.

尿通淋等功效,临床常用于治疗肺部疾病,并在先前的多项报道中均显示出了巨大的抗肺癌潜力^[6]。

为此,针对目前鱼腥草的多种活性成分及衍生物在抗击肺癌中的应用,本文系统汇总了相关作用机制,为进一步的实验研究及临床研究提供参考依据。

1 鱼腥草的主要化学成分及衍生物

鱼腥草为三白草科蕺菜属植物——蕺菜的新

鲜全草或干燥地上部分,为临床药食同源的常见中药之一。其味辛、性微寒,归肺经、肝经、心经,具有清热解毒、消痈散结、止咳化痰等功效。中医古籍辨证诊治常将鱼腥草作为治疗多种癌症的配伍之一,现代医学多项研究证实鱼腥草含有多种活性成分^[6-13],部分活性成分及衍生物能显著抑制肺癌、同时发挥免疫调节等功能(表 1),业已证实其安全性好、耐药性较低,故鱼腥草及其关键成分衍生物可作为抗击肺癌的潜在明星药物。

表 1 鱼腥草主要活性成分分类及其生物学功能^[6-18]

Tab. 1 Classification and biological functions of main active components of *Houttuynia cordata* Thunb. ^[6-18]

类别	成分	已报道的生物学功能
挥发油类	鱼腥草素	抗肿瘤,增强机体免疫功能,抗炎症反应,抗肺纤维化,抗细菌、真菌、病毒,逆转心室重塑
	甲基正壬基酮	抑制肿瘤发生,抗炎症反应
	月桂烯	抗真菌
黄酮类	槲皮素	抗肿瘤,抗氧化,抗病毒
	槲皮苷	抗肿瘤,抑制补体系统,抗炎症反应,清除活性氧,刺激毛发生长,抗病毒,抗氧化
	异槲皮苷	抑制补体系统,抗炎症反应,抗病毒
	金丝桃苷	抗肿瘤,抗炎症反应,抗氧化,抗病毒
	β -谷甾醇	抗肿瘤,增强机体免疫功能,抗炎症反应,抑制氧化,抗细菌,调节骨代谢平衡,抗动脉粥样硬化,抗抑郁、脱发及衰老
	Houttuynoid B	抗病毒
	Houttuynoids A-E	抗病毒
	Houttuynoid M	抗病毒
多糖类	HC-PS1、HC-PS2、HC-PS3、HCA4S1、HBHP、CHHP、DAHP、CAHP 等	抗肿瘤,增强机体免疫功能,抗炎症反应,抗氧化,抗菌,抗病毒,防辐射,抗过敏,心血管保护,肠道保护
生物碱类	鱼腥草酰胺	抗炎症反应
	去甲头花千金藤二酮 B	抗氧化应激,抗神经元损伤,抗病毒
有机酸类	咖啡酸	抗肿瘤
	绿原酸	抑制肥胖
衍生物	新鱼腥草素钠	抗肿瘤,增强机体免疫功能,抗细菌

鱼腥草化学成分复杂,迄今为止从鱼腥草中分离出的化合物主要包括挥发油类、黄酮类、多糖类、生物碱类、有机酸等成分^[11-19],其主要活性成分为挥发油和黄酮类^[9]。全草约含 0.05% 的挥发油^[19],主要包含癸酰乙醛(即鱼腥草素)、甲基正壬基酮、月桂醛、香叶乙酯、冰片乙酯和柠檬烯等成

分^[11]。其中,由于癸酰乙醛化学性质不稳定,在实际应用中常使用其加成衍生物——新鱼腥草素钠(Sodium new houttuynifonate, SNH)使其保持良好活性。黄酮类化合物主要包括槲皮素、槲皮苷、异槲皮苷、瑞诺苷、金丝桃苷、阿芙苷、芦丁等成分^[11]。生物碱类是鱼腥草中分离鉴定出种类最多

的一类化合物,且多数为菲内酰胺类生物碱^[9]。有机酸则主要包括绿原酸、棕榈酸、亚油酸、油酸及多种氨基酸,如天冬氨酸、丝氨酸、组氨酸等^[19]。多糖也是鱼腥草的重要活性成分,目前已分离出的多糖成分包括 HC-PS1、HC-PS2、HC-PS3、HCA4S1、HBHP、CHHP、DAHP、CAHP 等^[11,15]。鱼腥草的挥发油类以及黄酮类成分具有抗炎、抗肿瘤和抗病毒等多种活性,多糖类以及生物碱类等其他成分也具有抗肿瘤作用。

2 鱼腥草抗肺癌作用机制

鱼腥草及SNH抗击肺癌的潜在作用机制(如图1所示),包括通过调控相关基因及蛋白的表达,改变肿瘤微环境,影响EMT进程,从而抑制肺癌细胞侵袭和转移;再如,通过调节细胞周期蛋白调控JAK2/STAT3信号通路并抑制STAT3磷酸化进而抑制肺癌细胞增殖;还如,通过调控AKT/mTOR/p70S6K和AMPK/mTOR信号通路诱导细胞自噬;此外,还包括介导肺癌细胞凋亡、抑制新生血管生成、抑制氧化应激、增强机体免疫、缓

解肺炎炎症反应以及增强放疗敏感性等。

2.1 抑制肺癌细胞侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移过程是一个多层次、多因素、多途径持续交互作用的复杂过程,涉及大量基因或途径的改变,如上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管或淋巴管的新生、癌细胞外渗并在远端部位增生等^[20]。

钙黏蛋白是黏附连接中的主要黏附分子,在肿瘤发展中起着至关重要的作用,经典的I型钙黏蛋白包括E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、P-钙黏蛋白(P-cadherin)等^[21]。JIANG等^[22]研究发现,SNH可通过调控Linc00668/miR-147a/slug轴有效抑制非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的侵袭和转移。其中,长链非编码RNA Linc00668可通过吸附游离的微核糖核酸miR-147a发挥竞争性内源RNA作用,调节锌指转录因子Slug mRNA水平,继而上调E-cadherin,并下调N-cadherin和波形蛋

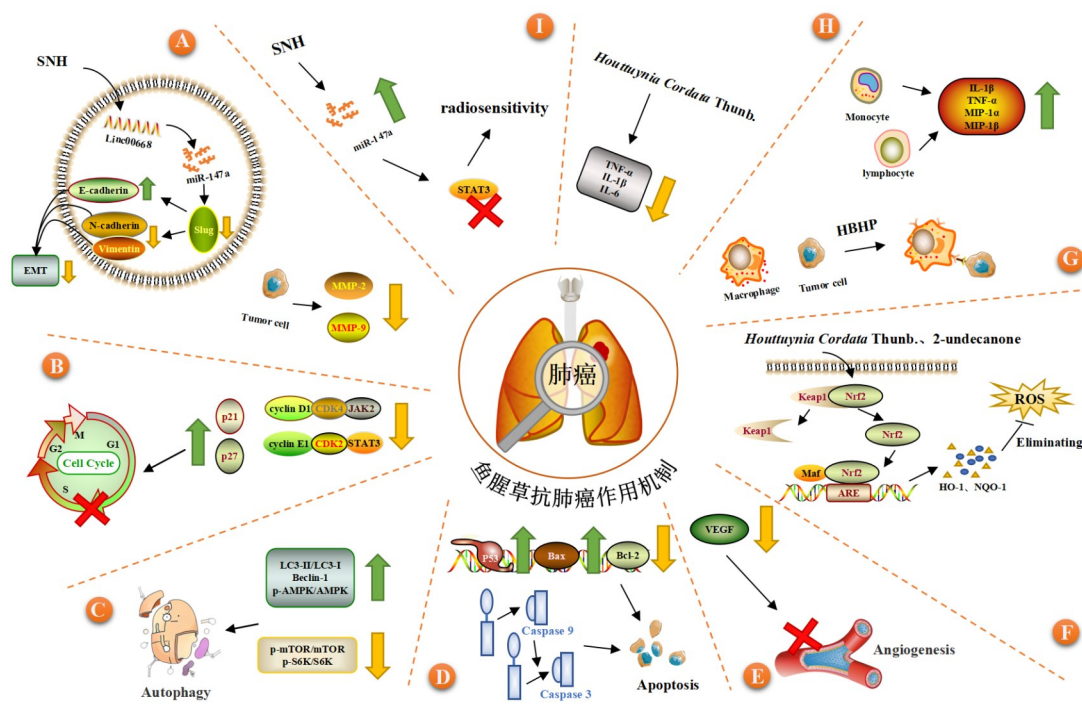


图1 鱼腥草抗肺癌作用机制

Fig. 1 Anti-lung cancer mechanism of *Houttuynia cordata* Thunb.

注 A.抑制肺癌细胞侵袭和转移;B.停滞肺癌细胞周期;C.诱导肺癌细胞自噬;D.介导肺癌细胞凋亡;E.抑制新生血管生成;F.抑制氧化应激;G.增强机体免疫功能;H.缓解肺炎炎症反应;I.增强肺癌细胞对放疗的敏感性。

绿色向上箭头表示上调,橙色向下箭头表示下调或抑制,红色叉号表示阻遏或失活。

白(Vimentin),影响癌细胞的EMT进程,从而抑制其侵袭和转移。另外,肿瘤细胞的侵袭与基质金属蛋白(Matrix metalloproteinases, MMPs)的表达之间存在密切关系,基质金属蛋白对细胞外基质成分的降解起重要的作用,特别地, MMP-1、MMP-2和MMP-9可被视为潜在的NSCLC生物标志物^[23]。在SUBHAWA等^[24]的研究中,鱼腥草乙醇提取物可以有效减少乳腺癌细胞中MMP-2和MMP-9分泌,抑制其迁移和侵袭。因此,鱼腥草及其衍生物可以通过抑制肺癌细胞分泌相关的黏附分子和MMPs,抑制其侵袭和迁移。

2.2 停滞肺癌细胞周期

细胞周期进展是由细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期依赖性激酶抑制剂(Cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKI)等共同调控的。通过抑制单个或多个靶点将肿瘤细胞停滞于G1/S期、S期、G2/M期等某个生长阶段,是抗肿瘤药物开发和效用评判的常见指标之一。

在张玉如等^[14]的药理学研究中,当用200 $\mu\text{mol/L}$ 的鱼腥草素钠处理肺癌LLC与A549细胞后, cyclin D1、cyclin E1、CDK2和CDK4的表达均下调,细胞周期依赖性激酶抑制剂CDKN1A(也称p21)的表达显著上调, JAK2/STAT3信号通路下调,肺癌细胞的增殖特性被显著抑制,提示鱼腥草可通过抑制JAK2/STAT3信号通路调节细胞周期蛋白的表达影响肺癌细胞生长继而发挥抗肺癌作用。CHEN等^[25]也证实了不同浓度的鱼腥草乙醇提取物(250和500 $\mu\text{g/mL}$)可以使cyclin A、cyclin D1、CDK4和CDK2水平降低,而作为CDKI的p27表达上调,最终导致G0/G1阻滞。同样地, SUBHAWA等^[24]的研究也展现了鱼腥草停滞肿瘤细胞周期的潜力:乳腺癌细胞在经鱼腥草提取物处理后,细胞中cyclin D1和CDK4均降低,而p27增加,诱导细胞停滞在G1期。这说明,鱼腥草及其衍生物可以通过下调肺癌细胞中cyclin和CDKs、上调CDKI的表达,促使肺癌细胞周期停滞,发挥抗击肺癌作用。

2.3 诱导肺癌细胞自噬

自噬是一种细胞成分进行有序降解和循环的细胞机制,可作为癌症的治疗靶点,并且在化疗期间可能具有细胞保护性或细胞毒性^[26]。NSCLC的一个关键特征是信号转导级联失调,与其相关

的一种常见途径是磷脂酰肌醇3激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT/西罗莫司靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)/表皮生长因子受体(Human epidermal growth factor receptor, EGFR)途径,并且该途径也是重要的自噬调节通路,自噬已被证实是抑制肺癌发生的机制,不同药物通过对mTOR、PI3K/AKT的抑制可以激活自噬并抑制NSCLC的进展^[27-29]。

FU等^[18]研究发现,金丝桃苷以剂量依赖的方式上调A549细胞中细胞自噬特征蛋白——微管相关蛋白轻链3II(Microtubule-associated proteins light chain 3II, LC3-II)的表达,增加自噬小体的数量,抑制AKT/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)信号通路,从而诱导肺癌细胞自噬。另外槲皮素也被证实,可以通过上调LC3-II/LC3-I、自噬关键调控蛋白Beclin-1和磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(Phospho-AMP-activated protein kinase, p-AMPK)/AMPK以及下调p-mTOR/mTOR和磷酸化核糖体蛋白S6激酶(Phospho-ribosomal protein S6 kinase, p-S6K)/S6K蛋白调控AMPK/mTOR信号通路进而促进肺癌细胞自噬^[30]。尽管这些成分并非直接从鱼腥草中分离提取得到,但同样提示了鱼腥草具有通过诱导细胞自噬抗击肺癌的潜力,具体的验证期待进一步的实验研究。

2.4 介导肺癌细胞凋亡

细胞凋亡是机体组织中常见的一种受基因调控的自主性、有序性的细胞死亡过程。凋亡不足通常会引发癌症^[31],在肿瘤细胞中,p53基因缺失、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/B淋巴细胞瘤-xl(B-cell lymphoma-extra large, BclxL)基因过度表达、死亡受体(Fas cell surface death receptor, CD95/FAS)基因突变、基因沉默、抗凋亡因子过表达等原因均可导致凋亡进程受阻^[20]。

付腾飞^[32]研究发现,鱼腥草生物碱提取物可以通过诱导肺癌细胞发生凋亡从而抑制肺癌细胞的增殖。该提取物可以上调抑癌基因p53和促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,下调Bcl-2的表达,并增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3/-9(Cystein aspartate protease-3/-9, Caspase-3/-9)的活性、激活凋亡效应因子和凋亡启动因子的级联反应,从而诱导肺

癌细胞发生凋亡。薛兴阳等^[33]的研究显示,鱼腥草生物碱提取物处理肺癌 H460 细胞后,细胞出现萎缩、死亡、细胞核破裂、凋亡小体明显增多等现象,呈浓度依赖性表现出不同程度的凋亡。同时,CHEN 等^[25]的研究也观察到,用不同浓度的鱼腥草乙醇提取物(125、250、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理 A549 细胞,可以以浓度依赖的方式增加 caspase-8 和 caspase-3 的活性,并增加 Fas/CD95 蛋白表达水平,故鱼腥草可通过 Fas/CD95 介导的死亡受体凋亡途径激活 caspase-8 和 caspase-3 并诱导 A549 细胞凋亡。与凋亡类似,细胞焦亡也是一种常见的程序性死亡方式,最新研究更是证实:SNH 可通过 TCONS-14036/miR-1228-5p/PRKCDDBP 通路激活细胞焦亡从而抑制 NSCLC 生长^[34]。这意味着鱼腥草及其衍生物可通过调节 Bcl-2 家族、Caspase 级联反应及与细胞焦亡相关的 lncRNA,介导肺癌细胞发生凋亡、焦亡等程序性死亡,进而发挥对肺癌的抑制作用。

2.5 抑制新生血管生成

血管新生是从已有的血管中通过萌芽的方式产生新的血管,由细胞外基质蛋白、邻近的壁细胞、血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)和各种生长因子来共同调控,其中,血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤新血管生成的关键驱动因素^[35-37]。近些年来,应用抗血管生成疗法治疗 NSCLC 患者取得巨大进展。其中,VEGF-A 靶向单克隆抗体贝伐单抗是首个被批准用于晚期 NSCLC 一线治疗的血管生成抑制剂,无论是与化疗药物联合,还是与免疫疗法联合,都显示出了较为乐观的效果^[38-39]。

贝金币^[40]在研究中发现,复方鱼腥草颗粒治疗老年支原体肺炎患者后,患者血清中 VEGF 水平显著下降。此外,DAS 等^[41]利用分子对接技术发现鱼腥草的药效成分—— β -谷甾醇和槲皮素可通过氢键和疏水相互作用高度亲和人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及血管内皮生长因子受体 2(Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2),且该类结合亲和力高于天然 ATP 配体,证实了 β -谷甾醇和槲皮素可以作为抗乳腺癌和胃癌等的潜在药物。总体而言,VEGF 是特异性的肝素结合生长因子,可促进内皮细胞增殖,诱导血管新生^[40]。另外,SNH 可能通过降低 MMP-9 和 VEGF 的表

达有效抑制肝细胞癌细胞的迁移,可作为治疗肝细胞癌的潜在候选药物^[42],故尽管目前尚未有报道明确指出鱼腥草可通过抑制血管新生抗击肺癌,但鱼腥草相关药剂以及鱼腥草中某些成分对血管新生相关因子的调控作用,暗示了鱼腥草确有通过抑制新生血管生成进而抑制肺癌进展的潜力,至于多维度的深入分析则需要更多研究支持。

2.6 抑制氧化应激

既往研究证实,DNA 损伤是增加罹患肺癌风险的先决条件,是肺癌渐进性恶化的主导因素之一,而机体内活性氧(Reactive oxygen species, ROS)过量,发生氧化应激,是 DNA 损伤的主要原因之一。因此,抑制失调氧化应激在预防、治疗肺癌的发生及发展过程中具有重要作用。

LOU 等^[43]利用苯并芘(Benzo(a)pyrene, B[a]P)诱导的肺癌小鼠模型,综合体内体外实验,发现鱼腥草及其活性成分甲基正壬基酮(2-undecanone)可以有效激活核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor E2-associated factor 2, Nrf2)途径,诱导抗氧化酶——血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)和 NADPH 醌氧化还原酶 1(NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO-1)的表达,进而消除细胞内过量的 ROS,促进体内自由基的清除,减轻 B[a]P 诱导的炎症反应和 DNA 损伤,从而预防肺癌的发生。另外,胡晓波^[15]的鱼腥草多糖抗炎活性研究也显示了鱼腥草多糖良好的抗氧化活性,HBHP、CHHP、DAHP 和 CAHP 等 4 种多糖组分均具有良好的羟基自由基、DPPH 自由基、ABTS 自由基清除活性及 Fe^{2+} 螯合能力,且其抗氧化活性的高低与多糖浓度大致呈现正相关的特点。这些研究结果表明鱼腥草可以通过清除 ROS 和自由基抑制氧化应激进而抗击肺癌。

2.7 增强机体免疫功能

临床常通过增强机体固有体液免疫、细胞免疫等所涉及的免疫监视、防御功能,弱化免疫逃逸应答等措施调整患者免疫状态及应答机制,发挥预防、治疗肺癌的作用。

既往多项研究已证实,鱼腥草中的多糖组分、槲皮素、异槲皮苷等多种活性成分均可不同程度地增强机体的免疫应答。当鱼腥草多糖 HBHP 浓度达 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,可以显著活化巨噬细胞,提高细胞吞噬能力^[15];复方鱼腥草合剂也可显著降低耐大环内酯支原体肺炎患儿体内白细胞介素

(Interleukin, IL)IL-6、IL-17 的水平,升高 IL-10 的水平,控制辅助型 T 细胞(T helper cells, Th)Th2 在漂移机制中的优势趋向转变,维持机体 Th1/Th2 及 Th7/调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)的免疫平衡,发挥免疫调节的作用^[44]; CHENG 等^[45]研究也发现,鱼腥草的活性成分果胶多糖 HCP-2 在 10 和 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,可显著增加人外周血单核细胞(Peripheral blood mononuclear Cells, PBMCs)中 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、巨噬细胞抑制蛋白(Macrophage inflammatory protein-1Alpha, MIP)MIP-1 α 和 MIP-1 β 以及正常 T 细胞表达和分泌活化调节因子(Regulated on activation, Normal T-cell expressed and secreted, RANTES),强化先天性免疫应答并塑造适应性免疫,起到免疫增强剂的作用。总之,这些报道虽然没有针对肿瘤模型进行观察,但它们都证实了鱼腥草的免疫调节活性,而这种活性对于抗击肺癌是非常有利的。

2.8 缓解肺炎炎症反应

肺炎型肺癌是肺癌的一种特殊类型。炎症易导致癌症的发展,并促进肿瘤发生的所有阶段。慢性炎症同样可以全部或部分地诱发和促进肺癌,例如,吸入细颗粒物、烟草烟雾和石棉会导致肺部炎症,并促进肺癌发生^[46]。

既往多项研究显示,鱼腥草良好的抗炎活性亦可用于抗击肺炎。在一项体外实验中,70% 的鱼腥草乙醇提取物在 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可抑制 IL-1 β 处理的肺上皮细胞产生 IL-6,对肺部炎症具有显著的抑制作用^[47]。IL-6 是一种重要的促炎细胞因子,在激活和维持炎症反应以及促进癌症发展方面发挥着主要作用,通过 meta 分析可以观察到,与健康群体相比,肺癌患者的血清/血浆 IL-6 水平明显更高,靶向 IL-6 通路可能是控制肺癌患者炎症的一种有效策略,并且 IL-6 还被认为是潜在的肺癌治疗靶点及生物标记物^[48]。除 IL-6 外, TNF 也是一种重要的细胞因子,它不仅在阿司匹林抑制肺癌脑转移的过程中充当关键的信号分子^[49],而且还被认为是平衡细胞存活和坏死性凋亡的关键介质^[50],其中,坏死性凋亡可用作肿瘤早期诊断、预防转移和抗癌治疗的潜在工具^[51]。在以革兰氏阴性菌产生的内毒素脂多糖诱导的小鼠急性炎症模型中,鱼腥草 50% 乙醇提取物和总黄酮给药组均能抑制炎症因子的表达量,且鱼腥草总黄酮各

组对 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的抑制更加显著^[52]。因此,鱼腥草可通过抑制相关因子并改善肺炎炎症反应对肺癌发挥抑制作用。

2.9 增强肺癌细胞对放化疗的敏感性

肺癌中晚期往往采用放化疗为主体的综合治疗手段,但疗效受肿瘤细胞放化疗敏感性、病情进展严重程度等因素影响,现常通过使用放化疗增敏剂等增强抗癌效果,降低放化疗抵抗,逆转肺癌细胞耐药性。

将 SNH 与 NSCLC 常用化疗药物——顺铂(Cisplatin, CDDP)联用可调控核转录因子 NF- κ B(nuclear factor kappa-B)和细胞凋亡两条信号通路相关蛋白和基因的表达,使肺癌细胞停滞于 S 期并诱导其凋亡;同时,SNH 也能很好地减轻 CDDP 带来的胃肠道毒副作用,且减少 CDDP 用量也不影响治疗效果,具有很好的协同抗肺癌作用^[53]。同样,在 DAI 等^[54]研究中显示,SNH 处理 A549 细胞后,细胞毒性和凋亡均增强,对细胞予以放疗时,细胞毒性和凋亡随着 X 射线剂量的增加而升高,且癌细胞 miR-147a 的表达被 SNH 明显上调,STAT3 信号通路失活,促使放疗后更多的肺癌细胞发生凋亡,抑制癌细胞的大量增殖,极大地提高了肺癌细胞的放射敏感性,改善了放疗效果,这也给联合用药、增效减毒提供了较好的证据支持。同时,这也提示着,将鱼腥草的稳定衍生物与其他治疗手段相结合可能发挥着放化疗增敏作用。

3 总结与展望

随着生物信息学、网络药理学、蛋白组学、代谢组学等生物医药领域亚学科相关理念和技术的发展,中医经验方在当前防癌、治癌的研究中逐步成为热点,快速发展。不同于现代医学所倡导的单成分、多靶点的药物研发理念,中医药通过配伍组合,以多组分、多途径、多靶点起效,可能在某种程度上颠覆肿瘤治疗理念。

鱼腥草作为中医古籍辨证诊治中治疗肺证的重要配伍之一,不仅是 2003 年严重急性呼吸系统综合征(Severe acute respiratory syndrome, SARS)流行期间国家卫健委批准的 SARS 预防配方的成分之一^[55],也被证实可以缓解新型冠状病毒 SARS-CoV-2 引起的肺炎^[56],并被推荐为 SARS-CoV-2 的预防措施^[57],是新型冠状病毒医学观察期间推荐药剂连花清瘟胶囊的主要成分^[58]。基于其抗炎和抗肺癌等活性的不断挖掘,鱼腥草在防

治肺癌、联合抗癌方面逐步被重视,在临床治疗肺癌方面可能具有广泛应用前景。

总而言之,通过汇总鱼腥草提取物、鱼腥草重要化学成分及SNH药理活性机制的相关研究,并参考它们在抗肿瘤(包括但不限于肺癌)方面的作用机制,本文从多维度解析了鱼腥草在管控肺癌方面的进展及后续药物萃取、研发、应用的可行性、可能性,但因鱼腥草含有的活性成分较为复杂,这些成分作用又相对广泛,成分间的量效关

系、相互作用研究较少,鱼腥草多种活性成分对于肺癌的综合疗效、机制及在体内的代谢情况也并不清晰,故关于鱼腥草关键活性成分的分离提取、鱼腥草新型药剂的开发及其药理活性的体内外验证实验仍需继续开展,期待后续结合网络药理学及多组学等相关技术,更系统地阐明鱼腥草抗击肺癌的机制并应用于临床,以期改善肺癌预防、治疗结局及相关预后。

参考文献:

- [1] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZUO Tingting, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012 [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2016, 28(1): 1-11.
- [2] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. Cancer Letters, 2017, 401: 63-71.
- [3] CHEN Wanqing, SUN Kexin, ZHENG Rongshou, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2018, 30(1): 1-12.
- [4] ZHANG Siwei, SUN Kexin, ZHENG Rongshou, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1(1): 2-11.
- [5] ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, ZENG Hongmei, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [6] LALDINSANGI C. The therapeutic potential of *Houttuynia cordata*: A current review [J]. Heliyon, 2022, 8(8): e10386.
- [7] 肖娟, 向安萍, 张年凤. 鱼腥草的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(11): 1563-1567.
XIAO Juan, XIANG Anping, ZHANG Nianfeng. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of *Houttuynia cordata* [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 31(11): 1563-1567.
- [8] 蒋日磊. 新鱼腥草素钠抗非小细胞肺癌的作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
JIANG Rilei. The mechanism research of new houttuynifonate sodium against non-small cell lung cancer [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [9] 蔡红蝶, 刘佳楠, 陈少军, 等. 鱼腥草化学成分、生物活性及临床应用研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(11): 2719-2728.
CAI Hongdie, LIU Jianan, CHEN Shaojun, et al. Research progress on chemical components, biological activities and clinical application of *Houttuynia cordata* Thunb. [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(11): 2719-2728.
- [10] 宋也好, 游慧婷, 姚于飞, 等. 鱼腥草多糖的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(9): 382-387.
SONG Yehao, YOU Huiting, YAO Yufei, et al. Research progress of *Houttuynia cordata* polysaccharide [J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(9): 382-387.
- [11] 武营雪, 丁倩云, 刘静, 等. 鱼腥草化学成分、药理及质量控制研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(1): 108-120.
WU Yingxue, DING Qianyun, LIU Jing, et al. Research progress on chemical components, pharmacology and quality control of *Houttuyniae Herba* [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2022, 42(1): 108-120.
- [12] 郭洪麟, 徐涛, 张乔. 鱼腥草免疫作用及作用机制研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2022, 35(1): 50-52.
GUO Honglin, XU Tao, ZHANG Qiao. Research progress on pharmacological action and mechanism of *Houttuynia cordata* [J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2022, 35(1): 50-52.
- [13] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
CHEN Yuankun, ZENG Ao, LUO Zhenhui, et al. Advances on pharmacology of β -sitosterol [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2021, 37(1): 148-153.
- [14] 张玉如, 田旭萍, 赵泽州, 等. 基于系统药理学分析鱼腥草抗肿瘤作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28

- (14): 165-171.
ZHANG Yuru, TIAN Xuping, ZHAO Zezhou, et al. Systems pharmacology-based analysis of anti-tumor mechanism of *Houttuynia cordata*[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(14): 165-171.
- [15] 胡晓波. 鱼腥草多糖的结构表征和抗炎活性研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2021.
HU Xiaobo. Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from *Houttuynia cordata*[D]. Hefei: Hefei University of Technology, 2021.
- [16] WEI Panpan, LUO Qin, HOU Yun, et al. *Houttuynia cordata* Thunb.: A comprehensive review of traditional applications, phytochemistry, pharmacology and safety[J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155195.
- [17] RAFIQ S, HAO Haihong, IJAZ M, et al. Pharmacological effects of *Houttuynia cordata* thunb. (*H. cordata*): A comprehensive review[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(9): 1079.
- [18] FU Ting, WANG Ling, JIN Xiangnan, et al. Hyperoside induces both autophagy and apoptosis in non-small cell lung cancer cells *in vitro*[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2016, 37(4): 505-518.
- [19] 黄南龙, 黄焕明, 张碧玉, 等. 中药鱼腥草的药理作用、临床应用及不良反应概述[J]. 福建中医药, 2021, 52(3): 58-60.
HUANG Nanlong, HUANG Huanming, ZHANG Biyu, et al. Overview of pharmacological effect, clinical application and adverse reactions of *Houttuyniae cordata* Thunb. [J]. Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 52(3): 58-60.
- [20] 张文谦, 李辉. 肺癌侵袭及转移机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(3): 198-201.
ZHANG Wenqian, LI Hui. Advances in studies on the invasion and metastasis mechanisms of lung cancer[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 15(3): 198-201.
- [21] WU Luyao, XIAO Jian, YI Dandan, et al. Cytosolic cadherin 4 promotes angiogenesis and metastasis in papillary thyroid cancer by suppressing the ubiquitination/degradation of β -catenin[J]. Journal of Translational Medicine, 2024, 22(1): 201.
- [22] JIANG Rilei, HU Cheng, LI Qian, et al. Sodium new houttuynfonate suppresses metastasis in NSCLC cells through the Linc00668/miR-147a/slug axis[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 155.
- [23] KOWALCZYK A, NISIEWICZ M K, BAMBUROWICZ-KLIMKOWSKA M, et al. Effective voltammetric tool for simultaneous detection of MMP-1, MMP-2, and MMP-9; important non-small cell lung cancer biomarkers [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2023, 229: 115212.
- [24] SUBHAWA S, CHEWONARIN T, BANJERDPONGCHAI R. The effects of *Houttuynia cordata* thunb. and piper ribesoides wall extracts on breast carcinoma cell proliferation, migration, invasion and apoptosis[J]. Molecules, 2020, 25(5): 1196.
- [25] CHEN Y F, YANG J S, CHANG W S, et al. *Houttuynia cordata* Thunb. extract modulates G0/G1 arrest and Fas/CD95-mediated death receptor apoptotic cell death in human lung cancer A549 cells[J]. Journal of Biomedical Science, 2013, 20(1): 18.
- [26] BAI Yuxin, LIU Xuefeng, QI Xiaoyu, et al. PDIA6 modulates apoptosis and autophagy of non-small cell lung cancer cells via the MAP4K1/JNK signaling pathway[J]. EBioMedicine, 2019, 42: 311-325.
- [27] O'NEILL E J, SZE N S K, MACPHERSON R E K, et al. Carnosic acid against lung cancer: Induction of autophagy and activation of sestrin-2/LKB1/AMPK signalling [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(4): 1950.
- [28] ARAYA J, HARA H, KUWANO K. Autophagy in the pathogenesis of pulmonary disease [J]. Internal Medicine (Tokyo, Japan), 2013, 52(20): 2295-2303.
- [29] WANG Jing, GONG Mei, FAN Xirong, et al. Autophagy-related signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2022, 477(2): 385-393.
- [30] 文兰香, 覃世运, 陈丽君. 槲皮素调控 AMPK/mTOR 通路对肺癌 A549 细胞自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(19): 2375-2379.
WEN Lanxiang, QIN Shiyun, CHEN Lijun. Effect of quercetin on autophagy of lung cancer A549 cells by regulating AMPK/mTOR pathway[J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(19): 2375-2379.
- [31] 尹智勇, 杨俊元, 祁宏. Bcl-2 蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2017, 30(2): 340-344.
YIN Zhiyong, YANG Junyuan, QI Hong. Research progress on the molecular mechanism of apoptosis regulated by Bcl-2 protein families[J]. Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition), 2017, 30(2): 340-344.
- [32] 付腾飞. 鱼腥草生物碱抗肺癌作用研究[D]. 广州: 广东药学院, 2015.

- FU Tengfei. Anti lung cancer effect of alkaloidal compounds extracted from *Houttuynia cordata* Thunb. [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2015.
- [33] 薛兴阳, 吴华振, 付腾飞, 等. 鱼腥草生物碱抑制人大细胞肺癌细胞生长研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 2972-2974, 2978.
- XUE Xingyang, WU Huazhen, FU Tengfei, et al. Study on antitumor activity of *Houttuynia cordata* alkaloids on human large cell lung cancer[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2016, 25(27): 2972-2974, 2978.
- [34] JIANG Rilei, LU Bing, FENG Fanchao, et al. The sodium new houttuynifonate suppresses NSCLC via activating pyroptosis through TCONS-14036/miR-1228-5p/PRKCDBP pathway[J]. Cell Proliferation, 2023, 56(7): e13402.
- [35] TANG Lijuan, CHEN Zhike, YANG Jian, et al. Single-cell and bulk RNA-Seq reveal angiogenic heterogeneity and microenvironmental features to evaluate prognosis and therapeutic response in lung adenocarcinoma[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1352893.
- [36] RISAU W. Mechanisms of angiogenesis[J]. Nature, 1997, 386(6626): 671-674.
- [37] LASCHKE M W, MENGER M D. Vascularization in tissue engineering: Angiogenesis versus inosculation [J]. European Surgical Research, 2012, 48(2): 85-92.
- [38] GARCIA J, HURWITZ H I, SANDLER A B, et al. Bevacizumab (avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treatment Reviews, 2020, 86: 102017.
- [39] ZHAO Yueshui, GUO Sipeng, DENG Jian, et al. VEGF/VEGFR-targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: Targeting the tumor microenvironment [J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(9): 3845-3858.
- [40] 贝金币. 复方鱼腥草颗粒对老年支原体肺炎患者白细胞介素6、血清心肌酶谱及血管内皮生长因子的影响及疗效观察[J]. 中国基层医药, 2015, 22(9): 1297-1299.
- BEI Jinbi. Clinical efficacy of compound herba *Houttuyniae granules* used in elderly mycoplasma pneumonia and the change of IL-6, serum myocardial enzymes and vascular endothelial growth factor and [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2015, 22(9): 1297-1299.
- [41] DAS S K, DEKA S J, PAUL D, et al. In-silico based identification of phytochemicals from *Houttuynia cordata* Thunb. as potential inhibitors for overexpressed HER2 and VEGFR2 cancer genes [J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2022, 40(15): 6857-6867.
- [42] YANG Linsong, JI Weiwei, ZHONG Hui, et al. Anti-tumor effect of volatile oil from *Houttuynia cordata* Thunb. on HepG2 cells and HepG2 tumor-bearing mice[J]. RSC Advances, 2019, 9(54): 31517-31526.
- [43] LOU Yanmei, GUO Zhenzhen, ZHU Yuanfeng, et al. *Houttuynia cordata* Thunb. and its bioactive compound 2-undecanone significantly suppress benzo(a) pyrene-induced lung tumorigenesis by activating the Nrf2-HO-1/NQO-1 signaling pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2019, 38(1): 242.
- [44] 陈立, 林晓洁. 复方鱼腥草合剂联合阿奇霉素干混悬剂治疗儿童耐药肺炎支原体肺炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(8): 715-718.
- CHEN Li, LIN Xiaojie. Clinical effect and mechanism of compound *Herba houttuyniae* mixture for the children with macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae [J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 40(8): 715-718.
- [45] CHENG Baohui, CHAN J Y W, CHAN B C L, et al. Structural characterization and immunomodulatory effect of a polysaccharide HCP-2 from *Houttuynia cordata* [J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 103: 244-249.
- [46] GRETEN F R, GRIVENNIKOV S I. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences [J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41.
- [47] LEE J H, AHN J, KIM J W, et al. Flavonoids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* attenuate lung inflammation in mice[J]. Archives of Pharmacal Research, 2015, 38(7): 1304-1311.
- [48] JASEMI S V, ZIA S, MIRBAHARI S G, et al. A systematic review and meta-analysis to evaluate blood levels of interleukin-6 in lung cancer patients [J]. Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery/Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/, 2023, 20(4): 240-250.
- [49] WEI Dianfang, TANG Ming, GONG Weibo, et al. Aspirin inhibits brain metastasis of lung cancer via upregulation of tight junction protein expression in microvascular endothelial cells[J]. Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 2023, 28(11): 320-334.
- [50] GROOTJANS S, BERGHE T V, VANDENABEELE P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: An overview[J]. Cell Death and Differentiation, 2017, 24(7): 1184-1195.

- [51] PHILIPP S, SOSNA J, ADAM D. Cancer and necroptosis: friend or foe?[J]. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS, 2016, 73(11/12): 2183-2193.
- [52] 范路路. 鱼腥草提取物抗感染活性组分的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
FAN Lulu. Study on anti-infective active components of *Houttuynia cordata* extract [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [53] 赵璐丹. 新鱼腥草素钠联合顺铂抗肺癌活性研究及其共载脂质体的制备[D]. 郑州: 郑州大学, 2021
ZHAO Ludan. Study on anti-lung cancer activity of sodium new *Houttuynifonate* combined with cisplatin and preparation of co-loaded liposomes[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [54] DAI Kejun, CHEN Ling, LIU Jun, et al. MiR-147a mediated by sodium new houttuynifonate could enhance radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells via suppressing STAT3[J]. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2021, 30(2): 173-181.
- [55] LAU K M, LEE K M, KOON C M, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 118(1): 79-85.
- [56] YUAN Heng, LIU Liping, ZHOU Junyu, et al. Bioactive components of *Houttuynia cordata* thunb. and their potential mechanisms against COVID-19 using network pharmacology and molecular docking approaches[J]. Journal of Medicinal Food, 2022, 25(4): 355-366.
- [57] LIU Junying, YUAN Shouli, YAO Yao, et al. Network pharmacology and molecular docking elucidate the underlying pharmacological mechanisms of the herb *Houttuynia cordata* in treating pneumonia caused by SARS-CoV-2 [J]. Viruses, 2022, 14(7): 1588.
- [58] HUANG Ju, WU Liu, REN Xiaodan, et al. Traditional Chinese medicine for corona virus disease 2019: A protocol for systematic review[J]. Medicine, 2020, 99(35): e21774.

责任编辑:任长江