

本文引用: 耿晨曦, 谷冰冰, 孟 泳. 基于 MAPK 信号通路探讨中医药治疗肺癌的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(3): 651-656.

基于 MAPK 信号通路探讨中医药治疗肺癌的研究进展

耿晨曦¹, 谷冰冰¹, 孟 泳^{2*}

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002; 2. 河南省中医院肺病科, 河南 郑州 450002

〔摘要〕 本文系统探讨 MAPK 信号通路在调控细胞增殖与凋亡、侵袭与转移、免疫应答、逆转耐药及调控细胞周期等方面的作用机制, 并综述黄酮类、皂苷类、生物碱类等中药活性成分及益气扶正方、养肺方、肺岩宁颗粒等中药复方通过调控 MAPK 信号通路抗肺癌的研究进展, 旨在为临床抗肺癌药物的研发提供理论依据。

〔关键词〕 肺癌; MAPK 信号通路; 中药活性成分; 中药复方; 分子机制

〔中图分类号〕 R273

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.03.030

Research progress in treating lung cancer with TCM based on the MAPK signaling pathway

GENG Chenxi¹, GU Bingbing¹, MENG Yong^{2*}

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China;

2. Department of Pulmonary Diseases, Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou, Henan 450002, China

〔Abstract〕 This article systematically explores the mechanism of action of the MAPK signaling pathway in regulating cell proliferation and apoptosis, invasion and metastasis, immunity, reversal of drug resistance, and regulation of the cell cycle. Additionally, it reviews the research progress on anti-lung cancer effects mediated by the modulation of the MAPK signaling pathway through active components of TCM, including flavonoids, saponins, and alkaloids, as well as TCM compound formulas such as Yiqi Fuzheng Formula, Yangfei Formula, and Feiyaning Granules. The aim is to provide a theoretical foundation for the development of clinical anti-lung cancer drugs.

〔Keywords〕 lung cancer; MAPK signaling pathway; active components of TCM; TCM compound formulas; molecular mechanism

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 2024 年数据显示, 全球年新发病例约 250 万, 我国肺癌发病与死亡形势尤为严峻, 其发病率与死亡率均居各类癌症前列^[1-2]。我国肺癌发病率约为 57.3/10 万, 死亡率约为 45.9/10 万, 且呈持续上升趋势^[3]。肺癌的病因复杂, 包括吸烟、环境污染、职业暴露、遗传因素等。中医学认为, 肺癌属“咳嗽”“肺积”“咯血”“胸痛”“息

贲”等范畴, 病机多属正气亏虚、痰瘀毒结, 为本虚标实、虚实夹杂之证^[4]。目前, 临床治疗肺癌以手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗为主要手段, 但仍存在毒副作用大、耐药问题突出、生活质量下降等问题^[5-6]。《原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)》^[3]指出, 肺癌的诊断依赖影像学、病理学及分子检测相结合的综合模式, 其中驱动基因检测已成为个体化治疗的基

〔收稿日期〕 2025-10-19

〔基金项目〕 国家科技重大专项(2024ZD0522902); 河南省高等学校重点科研项目计划(24A360011); 河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY3008)。

〔通信作者〕 * 孟 泳, 女, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: mywd1966@163.com。

础。中医药在肺癌治疗中展现出多成分、多靶点、多通路的调控优势,能够抑制肿瘤增殖、诱导凋亡并逆转耐药^[7-8]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路作为调节细胞增殖、分化与凋亡的核心通路,其异常激活与肺癌的发生发展密切相关^[9],成为中医药抗肺癌的重要作用靶点。本文系统综述中医药调控 MAPK 信号通路治疗肺癌的研究进展,并探讨其分子机制与临床转化潜力,以期中医药抗肺癌研究提供理论依据与方向参考。

1 MAPK 信号通路概述

MAPK 信号通路在细胞信号转导中发挥着重要作用,其主要由胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、Jun 激酶(Jun kinase, JNK)、p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)3 种亚型组成。ERK 通路常通过大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma, Ras)/迅速加速性纤维肉瘤蛋白(rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)/ERK 级联反应被激活,细胞膜受体与配体结合后引发 Ras 活化,继而逐级磷酸化并激活 Raf、MEK,最终使 ERK 发挥调控细胞增殖、分化和生存的作用^[10]。而 JNK 与 p38 多响应于氧化应激或细胞因子等刺激,二者分别通过促分裂原活化的蛋白质激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)(如凋亡信号调节激酶 1)、促分裂原活化的蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MKK)3 和 MKK6 等上游激酶激活,参与调控细胞应激、炎症及凋亡等过程^[11-12]。此外,研究发现,MAPK 信号通路异常激活导致细胞过度增殖和存活,是肺癌等恶性肿瘤进展的重要分子机制^[13]。因此,深入研究 MAPK 信号通路的组成及其信号传导机制,对开发新的肿瘤治疗策略具有重要意义。

2 MAPK 信号通路在肺癌中的作用机制

2.1 ERK 信号通路:驱动增殖与转移的核心通路

ERK 通路的异常持续激活是推动肺癌恶性进展的关键机制,该通路通过上调周期蛋白 D1,加速细胞从 G₁ 期向 S 期转换,从而促进肿瘤增殖^[14]。同时,ERK 信号能够诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 等的

表达,增强癌细胞的侵袭与转移能力^[15-16]。例如,成纤维细胞生长因子 9 可通过激活 ERK 通路诱导 EMT,进而促进细胞迁移^[17]。

2.2 JNK 通路:应激与凋亡的调控通路

JNK 通路主要应答氧化应激、化疗药物等刺激信号,通过调控下游凋亡相关蛋白表达,参与细胞凋亡的诱导与调控,其激活可下调凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)表达,同时上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达并激活胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)-3,从而增强肺癌细胞对化疗药物及氧化应激的敏感性^[18]。热激蛋白(heat shock protein, HSP)70 过度表达则可抑制 JNK 活性,进而削弱细胞凋亡能力^[19],提示该通路在应激反应与细胞存活平衡中存在关键作用。

2.3 p38 通路:参与周期阻滞、免疫调节与耐药逆转

p38 通路在肺癌中主要发挥抑制肿瘤进展的作用,并参与免疫微环境调节与耐药逆转。在应激条件下,p38 激活可通过上调 p21、抑制周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)活性,阻滞 G₁/S 期转换,同时下调周期蛋白 B,引起 G₂/M 期阻滞^[20-21]。在肿瘤微环境中,p38 既参与促进树突状细胞成熟,也可介导炎症因子诱导的程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达,影响免疫应答^[22]。此外,该通路的活性状态与化疗耐药相关,抑制 p38 有助于恢复耐药细胞对药物的敏感性,为逆转耐药提供了潜在途径^[23]。

3 中医药调控 MAPK 信号通路治疗肺癌的作用

MAPK 信号通路是调控肺癌细胞增殖、分化、凋亡及侵袭转移的关键通路,其异常激活是肺癌发生发展的重要机制。而中医药可通过多种活性成分及复方,以多靶点、多通路调控 MAPK 信号通路,调节关键蛋白磷酸化及下游增殖、凋亡相关分子表达,从而抑制肺癌生长、诱导细胞凋亡、逆转耐药及改善肿瘤微环境,为肺癌治疗提供重要依据。

3.1 中药活性成分

中药活性成分是中医药调控 MAPK 信号通路的核心物质基础,主要包括黄酮类、皂苷类、生物碱类、多酚类等,各类成分通过特异性调控 MAPK 信号通路关键分子如 ERK、p38 MAPK、JNK 等,发挥抗肺癌效应。

3.1.1 黄酮类 莲叶类黄酮通过激活活性氧(reactive oxygen species, ROS)/p38 MAPK 信号通路,诱

导氧化应激并促进凋亡相关蛋白表达^[24]。芒果苷通过结合非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)核心靶点 HSP90AA1与雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)调控 MAPK 信号通路^[25]。柚皮素与 isoangustone A 分别通过激活 p38 MAPK 及 JNK/p38 MAPK 通路增强促凋亡效应^[26-27]。甘草查尔酮 A 则通过抑制 ERK1/2 与 p38 MAPK 信号通路诱导细胞周期阻滞与凋亡^[28]。黄腐酚通过阻断黏着斑激酶/蛋白激酶 B/胞外信号调节激酶 MAPK 信号通路,抑制 MMP-9 活性及延缓 EMT 进程,从而抑制肿瘤迁移与侵袭^[29]。

3.1.2 皂苷类 重楼皂苷 II 与喜树碱联用可增强 p-p38 MAPK、p-ERK 蛋白表达,并抑制 Bcl-2 等抗凋亡蛋白表达,通过 MAPK 信号通路与线粒体凋亡途径共同诱导细胞凋亡^[30]。纤皂苷通过激活 ERK、抑制 JNK 信号通路并经由下游 WD 重复域磷酸肌醇相互作用蛋白 1 诱导自噬性细胞死亡,发挥抗 NSCLC 作用^[31]。葫芦素 B 则通过上调 p-ERK、p-JNK 及 p-p38 表达激活 MAPK 信号通路,同时升高微管相关蛋白 1 轻链 3 II/I 等自噬标志蛋白的表达,促进 A549 及 H1299 细胞自噬^[32]。

3.1.3 生物碱类 茛菪酰胺衍生物 C12 通过激活 MAPK 信号通路上调 p-ERK1/2、p-JNK、p-p38 蛋白表达,协同调控凋亡关键蛋白,进而诱导凋亡^[33]。贝母素乙通过激活 p38 MAPK/p53 通路,从而调控细胞凋亡^[34]。防己诺林碱可同时干预 MAPK 与磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,影响细胞周期、凋亡及侵袭相关蛋白表达^[35]。蝙蝠葛碱通过激活 MAPK/ERK 通路,诱发自噬^[36]。对叶百部总生物碱通过激活 JNK/p38 通路并抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/Akt 信号,从而诱导凋亡^[37]。澳洲茄碱则通过抑制 MAPK/ERK1/2 信号通路,发挥抗肺癌作用^[38]。

3.1.4 多酚类 姜黄素为从姜黄中提取的天然多酚类成分,其抗肺癌作用涉及多通路协同机制。研究表明,该成分一方面可抑制 MAPK 信号通路,并通过调控 Bcl-2/Bax 等凋亡相关蛋白诱导 A549 细胞凋亡^[39];另一方面,它还能广泛下调 MAPK1、Akt1、非受体酪氨酸蛋白激酶及酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)2/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3 通路中多个关键蛋白的表达,进而抑制细胞增殖,并引起

DNA 损伤^[40]。而在耐多西他赛与耐长春新碱的肺癌细胞中,姜黄素转而激活 ROS/p38 MAPK 信号通路,通过诱发内质网应激与 Caspase 依赖性凋亡以克服耐药性,且该效应可被特异性抑制剂所逆转^[41]。**3.1.5 萜类** 紫杉醇通过激活转化生长因子 β 激活激酶 1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)介导的 MAPK 信号通路,特异性上调 p-JNK 表达,进而诱导细胞凋亡^[42]。双氢青蒿素则通过 ROS 生成激活 JNK 与 p38 通路,协同调控凋亡及内质网应激相关蛋白,抑制 NSCLC 细胞增殖,并可增强顺铂的疗效^[43]。鸦胆子苦素 D 通过诱导 ROS 激活 ERK 与 JNK 通路,同时下调 p-p38 表达,协同调控凋亡与自噬相关蛋白,发挥抗肺癌作用^[44]。

3.1.6 多糖类 枸杞多糖可通过下调 MAPK 信号通路中 MAP3K3 基因的表达,降低肿瘤细胞 PD-L1 水平,恢复免疫细胞杀伤功能^[45]。丹参多糖则通过抑制 MAPK/ERK 信号通路,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 及迁移相关蛋白 MMP-9 的表达,并上调促凋亡蛋白 Caspase-3 表达,从而抑制肺癌细胞增殖、迁移并诱导其凋亡^[46]。黄芪多糖通过抑制 Ras-ERK 信号级联的异常激活,并阻断 MAPK 与核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路的交叉对话,进而调控下游凋亡与表观遗传相关分子,逆转肿瘤微环境中介质细胞的恶性表型^[47]。

3.1.7 其他类 红景天苷提取自红景天,通过抑制 MAPK/ERK1/2 信号通路,下调移植瘤组织中 p-ERK1/2、MYC 原癌基因编码的蛋白质(MYC proto-oncogene encoded protein, c-Myc)及周期蛋白 D1 等蛋白表达,从而抑制 A549 细胞增殖,减小瘤体体积,在体内模型中表现出抗肺癌潜力^[48]。

3.2 中药复方

中药复方遵循“扶正祛邪、标本兼顾”原则,通过协同调控 MAPK 信号通路及其互作通路,抑制肺癌细胞生长、改善肿瘤微环境并逆转耐药。

3.2.1 益气扶正方 本方以人参、黄芪为君药,重在健脾益气、扶正固本,白术、茯苓为臣药以健脾祛湿,陈皮为佐药以理气防滞,共奏扶正祛邪、培土生金之功。网络药理学与分子对接分析提示,其核心成分蓝萜碱、脂肪酸等可高亲和力结合 PI3K/Akt-MAPK 交叉通路关键靶点 Akt1 与胰岛素受体(insulin receptor, INSR),结合能为 $-5.6 \sim -9.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,间接调控 MAPK 传导;在 Lewis 肺癌小鼠模型中,以浓度为 4.496 g/mL 的益气扶正方灌胃干预 15 d,可显著抑制肿瘤生长并下调糖酵解关键酶己糖激酶 2(hexoki-

nase 2, HK2)、丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)及乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的表达^[49]。

3.2.2 养肺方 该方以党参、天冬、麦冬为君药,益气养阴、润肺生津,臣药为五味子、浙贝母、清半夏,具有敛阴固肺、化痰散结、降逆和胃之功,佐以细辛、干姜等温通肺络,协同改善气阴两虚、痰瘀互结证。实验证实,其 10%含药血清能下调 MAPK/ERK 通路上游关键分子 KRAS 的表达,进而抑制 Raf1-MEK1-ERK1/2 信号磷酸化级联,显著抑制 PC9 肺腺癌细胞增殖,将细胞活力由 100%降至 50.77%,并使侵袭细胞数由 150.3 个减少至 55.93 个,同时逆转 EMT^[50]。

3.2.3 肺岩宁颗粒 本方以黄芪、黄精为君药,益气养阴固本,臣药为石见穿、淫羊藿等解毒通络,佐以重楼、蜂房等攻毒散结。研究证实,其药效物质能特异性抑制 p-ERK1/2 和 p-p38 MAPK 的磷酸化激活;在 Lewis 肺癌小鼠模型中,以 4.8 g/(kg·d)灌胃干预 20 d,可将荷瘤肺组织质量由 0.44 g 降至 0.25 g,CD8⁺T 细胞浸润比例由 5.67%提升至 10.01%,且下调白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 表达^[51]。

3.2.4 归芪益元膏 本方以黄芪、当归为君,补气生血,臣以熟地黄、人参,增强益气滋阴之效,佐以麦冬、五味子、枸杞子,协同益气养阴。其人参皂苷、黄芪提取物等核心活性成分可直接抑制 EGFR 磷酸化,并阻断下游 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路;在 Lewis 肺癌荷瘤小鼠模型中,该方与顺铂联合用药 14 d,呈现协同抑瘤作用,使瘤重进一步降低,且能减轻顺铂所致的小鼠体质量下降及免疫器官损伤,具有减毒增效潜力^[52]。

3.2.5 三虫通络散结方 该方由蜈蚣、全蝎、壁虎三味药组成,以攻毒消瘀散结。复方整体活性成分可广泛抑制 ERK、p38 及 JNK 表达,下调低氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)等转移相关分子;在 Lewis 肺癌模型中,其散剂呈剂量依赖性抑瘤作用,高剂量单用抑瘤率 34.40%,优于同剂量汤剂 19.51%的抑瘤率,散剂低剂量与顺铂联用可将抑瘤率提升至 58.02%,且能维持动物去瘤体质量,减少肺、肝转移灶形成^[53]。

3.2.6 康艾注射液 本品由黄芪、人参、苦参素组成,具有益气扶正、增强免疫之效,常用于 NSCLC 的辅助治疗。网络药理学研究表明,其核心成分山柰酚、 β -谷甾醇、氧化苦参碱等可作用于 MAPK8、MAPK14 等关键靶点,并通过癌症通路、IL-7 信号通

路等调控细胞增殖与凋亡;蛋白质-蛋白质相互作用网络分析显示,该方可通过 IL-6、TNF、Caspase-3 等关键分子抑制肿瘤生长、诱导凋亡,并减轻化疗相关毒副作用^[54]。

3.2.7 贞芪扶正胶囊 本品由黄芪与女贞子组成,能益气扶正、增强免疫。网络药理学分析表明,其核心成分槲皮素、山柰酚、黄芪甲苷等可作用于 ERK1/2、JNK,并通过调控 MAPK 及 PI3K/Akt 等信号通路发挥协同抗肿瘤作用^[55];临床研究证实,该药联合化疗可提高疾病控制率,改善患者生活质量,并减轻化疗所致白细胞减少等不良反应^[56]。

3.2.8 益肺清化颗粒 益肺清化颗粒由仙鹤草、党参、北沙参、川贝母等中药组成,具有益气养阴、清热解毒、活血之功效。网络药理学分析提示,其核心成分槲皮素、山柰酚、异鼠李素等可作用于 MAPK1、MAPK3、MAPK8 等多个关键靶点,参与调控 MAPK 信号转导及炎症反应;动物实验表明,该药能够抑制 Lewis 肺癌小鼠模型的肿瘤生长与转移,其机制可能与下调肿瘤组织 EGFR、环氧合酶-2 等蛋白表达及降低炎症因子水平有关^[57]。

4 总结与展望

MAPK 信号通路在肺癌进展中发挥核心作用,其与 PI3K/Akt、JAK/STAT 等重要通路存在广泛交互,共同构成了调控肺癌增殖、凋亡、侵袭和耐药性的复杂网络。中医药基于多成分-多靶点-多通路的治疗优势,能够对该网络中的多个关键节点进行协同干预,从而增强抗肿瘤效应并降低耐药风险。例如,黄酮类成分如甘草查尔酮 A 可同时抑制 ERK 与 p38 MAPK 磷酸化;生物碱类成分如防己诺林碱能同步调控 MAPK 与 PI3K/Akt/mTOR 通路;而姜黄素在敏感细胞中抑制 MAPK 信号通路、在耐药细胞中激活 p38 MAPK 信号通路,展现“双向调控”的能力。此外,如益气扶正方、肺岩宁颗粒等中药复方,通过整合多种活性成分,同步调节 MAPK 信号通路、糖酵解代谢、免疫微环境及 EMT 进程,实现“扶正祛邪”的整体疗效。这种多靶点、网络化的调控模式,为克服单一靶点药物耐药提供了新思路。

当前,中医药调控 MAPK 信号通路抗肺癌的研究主要面临以下挑战:临床层面,缺乏统一的疗效评价体系,中西医协同治疗的介入时机与方案尚未形成共识;基于分子分型与中医辨证的个体化用药仍处于探索阶段;机制层面,研究多集中于凋亡、自噬等经典表型,对免疫代谢重编程、肿瘤微环境及

MAPK 信号通路与其他信号通路交互对话所致的耐药机制关注不足,中药复方药效物质基础不清,且高质量临床研究证据匮乏,基础研究向临床转化滞后。未来研究应从以下 3 个方面突破:整合多组学技术,针对肺岩宁颗粒、归芪益元膏等复方,系统筛选调控 MAPK 信号通路的活性成分群,阐明其多靶点协同的物质基础;运用 CRISPR/Cas9 技术,在 A549、H1299 细胞中对养肺方调控的 KRAS、甘草查尔酮 A 抑制的 ERK1/2、贝母素乙激活的 p38 等节点进行基因敲除或突变,验证其在 MAPK 信号通路抗肺癌效应中的必要性;围绕肺岩宁颗粒、三虫通络散结方等标准化复方,开展多中心随机双盲安慰剂对照试验,联合标准治疗综合评价生活质量、免疫指标及安全性,为中西医结合肺癌诊疗提供高级别循证依据。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA, 2024, 74(1): 12–49.
- [2] CAO M M, LI H, SUN D Q, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. Cancer Communications, 2020, 40(5): 205–210.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549–570.
- [4] 《肺癌中西医结合诊疗指南》标准化项目组. 肺癌中西医结合诊疗指南[J]. 中医肿瘤学杂志, 2024, 6(6): 1–25.
- [5] PETRELLA F, RIZZO S, ATTILI I, et al. Stage III non-small-cell lung cancer: An overview of treatment options[J]. Current Oncology, 2023, 30(3): 3160–3175.
- [6] ASHRAFI A, AKTER Z, MODARESZADEH P, et al. Current landscape of therapeutic resistance in lung cancer and promising strategies to overcome resistance[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4562.
- [7] XI Z C, DAI R C, ZE Y F, et al. Traditional Chinese medicine in lung cancer treatment[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 57.
- [8] YANG Z, LIU R X, QIU M H, et al. The roles of ERIANIN in tumor and innate immunity and its perspectives in immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1170754.
- [9] SALEEM S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease[J]. Pathology-Research and Practice, 2024, 254: 155122.
- [10] PANDIAN J, GANESAN K. Delineation of gastric tumors with activated ERK/MAPK signaling cascades for the development of targeted therapeutics[J]. Experimental Cell Research, 2022, 410(1): 112956.
- [11] KCIUK M, GIELECIŃSKA A, BUDZINSKA A, et al. Metastasis and MAPK pathways [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(7): 3847.
- [12] SINKALA M, NKHOMA P, MULDER N, et al. Integrated molecular characterisation of the MAPK pathways in human cancers reveals pharmacologically vulnerable mutations and gene dependencies[J]. Communications Biology, 2021, 4: 9.
- [13] YUAN J M, DONG X D, YAP J, et al. The MAPK and AMPK signalings: Interplay and implication in targeted cancer therapy[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 113.
- [14] 滕传辉, 王宇飞, 郭占林. CKS1B 在肺癌耐药机制中的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2024, 46(1): 96–100.
- [15] DAI Q, YAO X F, ZHANG Y K, et al. CTSG is a prognostic marker involved in immune infiltration and inhibits tumor progression through the MAPK signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2024, 151(1): 21.
- [16] ARJSRI P, SRISAWAD K, UMSUMARNG S, et al. Anti-inflammatory and anti-migratory effects of morin on non-small-cell lung cancer metastasis via inhibition of NLRP3/MAPK signaling pathway[J]. Biomolecules, 2025, 15(1): 103.
- [17] CHANG M M, WU S Z, YANG S H, et al. FGF9/FGFR1 promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, M2 macrophage infiltration and liver metastasis of lung cancer[J]. Translational Oncology, 2021, 14(11): 101208.
- [18] 刘玉, 陈彻, 韩丽, 等. 三氧化二砷基于促分裂原活化的蛋白激酶信号通路的抗肿瘤作用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(6): 78–82.
- [19] ZHANG K, ZHAI R N, XUE T, et al. HSP70 regulates cell proliferation and apoptosis in actinomycin-D-treated lung cancer cells[J]. Translational Cancer Research, 2020, 9(2): 1167–1173.
- [20] LEE S O, KWAK A W, LEE M H, et al. Picropodophyllotoxin induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells via ROS generation and activation of p38 MAPK signaling pathway[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2021, 31(12): 1615–1623.
- [21] ALI S, KHAN M R, BATTOOL R, et al. Characterization and phytochemical constituents of *Periploca hydaspidis* Falc crude extract and its anticancer activities[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2021, 28(10): 5500–5517.
- [22] HIRAYAMA A, TANAKA K, TSUTSUMI H, et al. Regulation of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by interleukin-1β[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1192861.
- [23] MA F, ZHU X H, NIU Y C, et al. FGFR inhibitors combined with nab-paclitaxel-A promising strategy to treat non-small cell lung cancer and overcome resistance[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1088444.
- [24] JIA X B, ZHANG Q, XU L, et al. Lotus leaf flavonoids induce apoptosis of human lung cancer A549 cells through the ROS/p38 MAPK pathway[J]. Biological Research, 2021, 54(1): 7.
- [25] 元志仁, 殷南昌. 芒果苷治疗非小细胞肺癌的分子机制研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2023, 56(2): 45–52.
- [26] 张悦, 姚宇, 梁玉灵, 等. 柚皮素通过 ROS/P38-MAPK 信号通路调控肺癌 A549 细胞增殖及凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 448–453.
- [27] 郭颖琳, 吴新玉, 李伟焯, 等. Isoangustone A 通过 PI3K/Akt 和 JNK/p38 MAPK 信号通路调控肺癌 A549 细胞增殖及凋亡[J].

现代药物与临床, 2025, 40(5): 1099–1105.

- [28] FAN X L, GUAN G Q, WANG J, et al. Licochalcone A induces cell cycle arrest and apoptosis via suppressing MAPK signaling pathway and the expression of FBXO5 in lung squamous cell cancer[J]. *Oncology Reports*, 2023, 50(6): 214.
- [29] ŚLAWIŃSKA-BRYCH A, MIZERSKA-KOWALSKA M, KRÓL S K, et al. Xanthohumol impairs the PMA-driven invasive behaviour of lung cancer cell line A549 and exerts anti-EMT action[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1484.
- [30] 郭慧敏, 李伟亮, 刘 振. 重楼皂苷 II 联合喜树碱对肺癌 H460、H446 细胞凋亡及信号通路的影响[J]. *天津中医药*, 2019, 36(2): 165–170.
- [31] XIAO B, ZHANG M H, LIU H, et al. Study on the mechanism of gracillin inhibiting the proliferation of lung cancer NCI-H1299 cells based on MAPK signaling pathway[J]. *Journal of Cancer*, 2025, 16(10): 3048–3064.
- [32] 崔启迪, 吕光耀, 张金杰, 等. 葫芦素 B 通过 AKT/mTOR 和 MAPK 信号通路诱导非小细胞肺癌细胞自噬[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(16): 2929–2936.
- [33] 龙海洮, 雷 雪, 陈佳宜, 等. 茛菪酰胺衍生物 C12 对人非小细胞肺癌 H1299 细胞的抗肿瘤作用及其机制研究[J]. *药学报*, 2024, 59(10): 2773–2781.
- [34] 杨明星, 董 文, 李 冀. 贝母素乙对肺癌 A549 细胞凋亡的诱导作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(3): 711–717.
- [35] 陈澜涛, 颜 巍, 刘静蕾, 等. 防己诺林碱对肺癌 H1299 和 A549 细胞的作用及其分子机制研究[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(2): 126–132.
- [36] 梅威威, 袁德平, 丁垚芳, 等. 蝙蝠葛碱通过 MAPK/ERK 信号通路诱导肺癌 A549 细胞自噬及其机制研究[J]. *中药材*, 2024, 47(11): 2880–2884.
- [37] 林 思, 秦慧真, 许立拔, 等. 对叶百部总生物碱抑制非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 71–78.
- [38] 易 华, 施 琳, 孙嘉阳. 澳洲茄碱对肺癌 A549 细胞生物活性、瘤体抑制及 MAPK/ERK1/2 的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2024, 46(3): 231–236.
- [39] 田丹杏, 陈后良, 陶 玉, 等. 姜黄素介导 MAPK 信号通路对非小细胞肺癌细胞 Bcl-2、Bcl-xl 及 Bax 蛋白表达的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(11): 1304–1307, 1321.
- [40] 刘玉玲, 高俊萍, 李宏斌. 基于网络药理学和细胞实验探究姜黄素治疗非小细胞肺癌的机制[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(2): 416–427.
- [41] WU M F, HUANG Y H, CHIU L Y, et al. Curcumin induces apoptosis of chemoresistant lung cancer cells via ROS-regulated p38 MAPK phosphorylation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(15): 8248.
- [42] DI Y W, LI Z S, XIONG S M, et al. Paclitaxel induces apoptosis through the TAK1-JNK activation pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(8): 1655–1667.
- [43] NI L L, ZHU X P, ZHAO Q, et al. Dihydroartemisinin, a potential PTGS1 inhibitor, potentiated cisplatin-induced cell death in non-small cell lung cancer through activating ROS-mediated multiple signaling pathways[J]. *Neoplasia*, 2024, 51: 100991.
- [44] FAN J J, REN D M, WANG J X, et al. Bruceine D induces lung cancer cell apoptosis and autophagy via the ROS/MAPK signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11: 126.
- [45] 陈思柔, 陈文雅, 陈静芹, 等. 枸杞多糖通过 MAP3K3 通路降低 PD-L1 表达抗肺腺癌作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(9): 1458–1470.
- [46] 郭志青, 支学军, 王 布, 等. 丹参多糖经 MAPK/ERK 信号轴抑制对肺癌细胞 A549 增殖、迁移和凋亡的影响[J]. *中国药业*, 2024, 33(1): 40–44.
- [47] ZHANG Y M, LIU Y Q, LIU D L, et al. The effects of Astragalus Polysaccharide on bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and morphology induced by A549 lung cancer cells[J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25: 4110–4121.
- [48] 李 倩, 刘 颖, 郭君兰. 红景天苷对人肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤生长的影响及对 MAPK/ERK1/2 信号通路的调控作用[J]. *中医学报*, 2020, 35(7): 1469–1476.
- [49] 宋利杰, 王宇立, 程东峰, 等. 基于网络药理学与实验验证探讨益气扶正方对肺癌细胞增殖的抑制作用[J]. *中成药*, 2025, 47(3): 964–969.
- [50] 林事成, 庄垚雪, 刘殿娜, 等. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨养肺方抑制非小细胞肺癌侵袭的作用机制[JOL]. *中医学报*, 1–19[2025–10–19]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20241127.1354.034>.
- [51] 吴新鸿, 王立芳, 王中奇, 等. 基于 MAPK 信号通路探讨肺岩宁颗粒逆转 T 细胞衰老抗非小细胞肺癌的作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(2): 71–79.
- [52] 张鹏飞, 王金华, 梁建庆, 等. 顺铂联合归芪益元膏调节 EGFR/MAPK 通路对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(2): 472–479.
- [53] 李 阳, 张治淳, 陈 蕾, 等. 基于 MAPK 通路探讨三虫通络散结方对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(12): 2164–2171.
- [54] 林 玲, 吴勤研, 宋熙薇. 基于网络药理学的康艾注射液抗非小细胞肺癌作用机制分析[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(2): 86–91.
- [55] 陈婉琼, 林少梅, 陈明珠, 等. 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.
- [56] 江奋霞, 徐爱国, 张 茜, 等. 贞芪扶正胶囊对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、生存质量、化疗不良反应的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 3926–3929.
- [57] 张丽红, 庄志江, 耿 良, 等. 应用网络药理学方法探讨益肺清化颗粒治疗肺癌的作用机制[J]. *国医论坛*, 2022, 37(5): 61–64.