

创新中药与经典名方专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20251107002

血府逐瘀汤治疗肺癌的研究进展：从临床应用 到机制探索

王 婷^{1,2}, 吕玉宝¹, 王 轩¹, 杨 伊², 苏师予², 曹玉雪¹, 黄达宇¹

1. 复旦大学附属华山医院(上海 200040); 2. 上海市嘉定区南翔医院(上海 201802)

【摘要】 血府逐瘀汤源于清代王清任所著《医林改错》，为中医活血化瘀经典名方。近年来，该方在肿瘤治疗领域展现出潜在价值，临床研究提示其联合化学疗法可增强抗肿瘤效果。通过系统综述血府逐瘀汤在肺癌治疗中的作用，重点探讨其有效成分在抑制肿瘤血管生成、阻断转移进程、调控细胞衰老及重塑肿瘤免疫微环境等方面的药理作用与分子机制，以阐释该方抗肺癌的现代科学内涵。

【关键词】 血府逐瘀汤；肺癌；有效成分；血瘀证；抗肿瘤机制；经典名方

Research progress on Xuefu Zhuyu Decoction in treatment of lung cancer: from clinical application to mechanism exploration

WANG Ting^{1,2}, LYU Yubao¹, WANG Xuan¹, YANG Yi², SU Shiyu², CAO Yuxue¹, HUANG Dayu¹

1. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Nanxiang Hospital of Jiading District, Shanghai 201802, China

Abstract: Xuefu Zhuyu Decoction, recorded in *Yilin Gaicuo* (*Corrections of Errors in Medical Classics*) written by Wang Qingren in the Qing Dynasty, is a classic famous formula for promoting blood circulation and resolving stasis in traditional Chinese medicine. In recent years, this prescription has shown potential value for oncological treatment. Clinical studies have suggested that its combination with chemotherapy can enhance the anti-tumor effect. By systematically reviewing the role of Xuefu Zhuyu Decoction in the treatment of lung cancer, this paper focuses on exploring the pharmacological effects and molecular mechanisms of its active components in inhibiting tumor angiogenesis, blocking metastasis process, regulating cellular senescence, and remodeling the tumor immune microenvironment. The aim is to elaborate the modern scientific connotation of the anti-lung cancer effects of Xuefu Zhuyu Decoction.

Keywords: Xuefu Zhuyu Decoction; lung cancer; active components; blood stasis syndrome; anti-tumor mechanism; classic famous formula

[基金项目] 上海市嘉定区科委自然科学基金项目(JDKW-2024-0019); 上海市嘉定区卫健委卫生健康系统特色专病项目(ZB202404)、科研课题项目(2024-KY-ZD-04, 2024-QN-ZYY-04); 上海市嘉定区南翔医院“科技计划”科研课题(202415B、202412A)

[作者简介] 王婷, 女, 博士研究生, 主要从事中医药抗肿瘤的机制研究工作

[通信作者] 黄达宇, 副主任医师; E-mail: davidhuang809@126.com

根据国际癌症研究机构(IARC)发布的全球肿瘤流行病学最新数据, 2022年肺癌位居全球新发恶性肿瘤首位, 年新发病例约248.03万例, 占全部恶性肿瘤的12.4%; 同时, 肺癌相关死亡病例数亦位列第一, 全年约181.72万人死于肺癌, 占癌症总死亡人数的18.7%。^[1]在我国, 肺癌的发病与死亡负担同样严峻, 其发病率和病死率均居各类恶性肿瘤之首; 统计显示, 2022年肺癌新发病例约为106.0万例, 死亡病例约为73.3万例。^[2]此外, 我国肺癌发病率呈持续上升趋势, 从1990年的21.7/10万增长至

2019 年的 58.6/10 万^[2], 这一增长趋势对公共卫生系统构成重大挑战, 也给社会经济发展带来沉重压力。近年来, 随着分子靶向药物及免疫检查点抑制剂等抗肿瘤药物的陆续上市, 肺癌患者的 5 年生存率有所改善, 然而总体生存期仍不理想, 主要受到药物耐受性差、耐药性问题及治疗相关毒副作用的制约^[3]。因此, 探索高效低毒的新型抗肿瘤治疗策略, 仍是当前肺癌研究的重要方向。

中医作为我国传统医学的瑰宝, 秉承整体观念与辨证论治的核心思想, 其可通过多靶点、多层次调节机体功能状态, 以实现阴阳平衡和脏腑调和。因其在临床应用中显示出毒副作用相对较小、患者耐受性良好等特点, 近年来在肿瘤辅助治疗领域日益受到重视, 并被认为是肺癌综合治疗的有效策略之一^[4]。现有研究^[5-7]表明, 中药及其有效成分能够有效抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移, 并在联合放射治疗(简称“放疗”)、化学疗法(简称“化疗”)或靶向治疗时, 发挥减毒增效的作用, 有助于改善患者生活质量、降低不良反应发生率。中医经典名方作为中医药理论体系的精华, 具有组方严谨、药证对应的特点。通过系统阐释经典名方在肺癌辨证分型中的现代生物学基础, 并深入揭示其抗肿瘤的作用机制, 将有助于发掘疗效确切、特色鲜明的肺癌治疗新方案, 推动中医药在肺癌综合治疗中的规范应用与科学传承。

血府逐瘀汤源于清代王清任所著《医林改错》, 为中医活血化瘀经典名方。全方由桃仁、红花、赤芍、川芎、牛膝、当归、地黄、柴胡、枳壳、桔梗及甘草共 11 味药物组成, 原方主治“胸中血府血瘀证”, 功能活血祛瘀、行气止痛。近年来, 该方在肿瘤治疗领域展现出潜在价值, 临床研究提示其联合化疗可增强抗肿瘤效果^[8-10]。因此, 本文拟围绕血府逐瘀汤在肺癌治疗中的作用进行系统概述, 重点探讨其有效成分在抑制肿瘤血管生成、阻断转移进程、调控细胞衰老及重塑肿瘤免疫微环境等方面的药理作用与分子机制, 以系统阐释该方抗肺癌的现代科学内涵。

1 血瘀证与肺癌的关系

传统中医学未单独设立“肺癌”病名, 依据其发病特点、临床特征, 可将肺癌归属于“肺积”“息贲”“咳嗽”“喘息”“胸痛”“劳咳”“痰饮”等范畴^[11]。中医认为肺癌的病机主要是正气虚损, 邪滞于肺, 导致肺宣降失司, 血行受阻, 津液输布失常, 津聚为

痰, 痰凝气滞, 气滞血瘀, 瘀阻脉络, 痰气瘀毒胶结, 日久形成肺癌^[12]。血瘀是肺癌发展过程中的关键病理要素, 古今医家对于肺癌的病因病机论述不尽相同, 但均重视血瘀在肺癌形成过程中的重要作用。“瘀”系血液淤滞于经络、脏腑的病理产物, 导致气机脉络阻滞, 新血不生, 肺积乃成^[13]。周仲瑛教授以“痰瘀”理论为核心辨治肺癌, 认为痰瘀可致气滞、饮停、热毒, 应以化痰祛瘀、理气活血法为核心思路来论治肺癌^[14]。王祥麒等^[15]认为肺癌发病过程乃肺气阻滞、宣降失司, 津液输布不利、酿湿生痰, 气机不畅、血滞为瘀, 气滞、痰浊、血瘀阻塞肺络日久渐成有形之积; 基于此病机, 主张采用通调气血法治疗肺癌, 常以柴胡、枳壳、川牛膝、赤芍、红花等为基础方, 辅以补气、行气之品, 以助气血通畅。而血府逐瘀汤的组方配伍和理法方药恰好契合肺癌的病因病机和病位。以上医家对肺癌的病机分析都认可了血瘀在肺癌发生发展中的重要性, 这对于现代肺癌治疗也有一定的提示作用。现代医学发现大多数肺癌患者处于血液高凝状态, 这一病理特征与中医“血瘀证”高度吻合^[16]。而血府逐瘀汤也被证实能明显改善血液高凝状态^[17]。因此, 无论从中医辨证论治与病机理论角度, 还是基于现代药理学研究证据, 血府逐瘀汤均显示出在肺癌治疗中的潜在优势, 可作为临床辨治肺癌的重要方剂之一。

2 血府逐瘀汤在肺癌中的抗肿瘤作用

2.1 提高肺癌的临床疗效 瘀血在肺癌的发生发展中占据重要地位, 血府逐瘀汤治疗胸中血瘀证, 病证契合。血府逐瘀汤是中医治疗肺癌的常见处方, 临床常使用血府逐瘀汤联合化疗治疗肺癌。例如, 杨成林等^[18]使用血府逐瘀汤联合 EP 方案(依托泊苷+顺铂)治疗晚期肺癌患者, 结果显示联合组患者的肿瘤大小和血液高凝状态均显著低于单纯化疗组, 说明血府逐瘀汤联合化疗能提高肺癌的治疗疗效。乔新梅等^[19]同样使用上述治疗方案对瘀阻肺络型肺癌患者进行治疗, 发现该联合治疗能提高病灶的缓解率和控制率, 明显改善患者的生存质量, 较单纯化疗方案效果显著。张领兄^[20]使用四君子汤合血府逐瘀汤联合安罗替尼治疗气虚血瘀型肺癌患者, 发现上述治疗方案的抗肿瘤作用优于单纯安罗替尼组, 且可提高患者的治疗耐受性并改善其生活质量。张喜峰等^[21]将 104 例肺癌患者随机分为两组, 结果显示血府逐瘀汤联合 EP 化疗组的缓解

率为 75.00%, 高于单纯 EP 化疗组的 65.38%, 治疗后的美国东部肿瘤协作组量表 (ECOG)、卡氏功能状态评分量表 (KPS) 评分高于单纯 EP 化疗组, 表明血府逐瘀汤联合 EP 化疗能提高肺癌的抗肿瘤疗效, 并改善患者生活质量。董强等^[22]同样探索血府逐瘀汤加味联合 EP 化疗的临床疗效, 治疗后发现血府逐瘀汤联合 EP 化疗能明显提高肺癌的客观缓解率 (联合组 95.0% 对比对照组 82.0%), 并可改善患者血液高凝状态和微循环障碍, 以及提高患者生活质量。吴琼等^[23]则评估血府逐瘀汤联合放疗的临床疗效, 治疗 6 个月后发现血府逐瘀汤能缓解放疗引起的肺纤维化损伤, 减轻放疗的不良反应, 提高 KPS 评分, 有较好的临床疗效。以上临床试验结果展示了血府逐瘀汤在肺癌治疗中的较大优势和较好临床疗效, 表明了活血化瘀法在肺癌治疗中的重要性。

2.2 缓解肺癌相关并发症 晚期肺癌患者常出现癌性疼痛、血液高凝状态、肺癌相关性抑郁等症状, 血府逐瘀汤已被发现能改善肺癌相关并发症。如姚舒婷^[24]发现使用血府逐瘀汤联合 EP 化疗方案能显著改善晚期肺癌瘀血阻络证患者的癌痛症状、生活质量及睡眠质量。郑巧等^[25]对癌痛患者进行临床研究, 同样发现血府逐瘀汤能缓解晚期肺癌瘀血阻络证患者的疼痛, 显著降低阿片类止痛药的摄入量。张帆^[26]进一步探究血府逐瘀汤对肺癌患者血凝状态的影响, 结果显示血府逐瘀汤能够明显增加活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶原时间 (PT), 降低血小板 (PLT)、纤维蛋白原 (FIB) 和 D-二聚体水平, 并能下调血液流变学指标, 表明血府逐瘀汤能明显改善肺癌患者的血液高凝高黏状态。李洁^[27]通过研究也发现, 血府逐瘀汤能显著改善瘀阻肺络型肺癌患者的血液高凝状态, 并减少静脉血栓栓塞症的形成风险。晋逢晨^[28]对肺癌相关抑郁患者进行临床研究, 发现血府逐瘀汤能有效改善患者的抑郁症状, 提高患者的 KPS 评分。有趣的是, 陈昱极^[29]发现血府逐瘀汤还能改善肺癌相关性失眠患者的睡眠质量。以上临床研究表明了血府逐瘀汤能改善肺癌患者的癌痛和血液高凝状态, 防止静脉血栓生成, 还能改善患者抑郁状态和睡眠质量, 从而提高肺癌患者的生存质量。

2.3 调控肺癌相关分子机制 大部分临床试验已证明了血府逐瘀汤在肺癌患者治疗中的疗效, 联合化疗和靶向治疗能提高抗肿瘤疗效, 改善肺癌患者癌痛、抑郁状态等症状。为进一步探究血府逐瘀汤

抗肺癌的分子机制, 王理槐等^[30]使用血府逐瘀汤体外干预人肺癌细胞 PC9, 结果发现该方能显著抑制肺癌细胞的增殖, 并下调磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达, 其抗肺癌作用可能与阻断 Wnt 信号通路有关; 同时, 体内研究发现血府逐瘀汤能抑制肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长, 并上调 GSK-3 β 表达和下调 β -catenin 表达, 从而通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性而发挥抗肿瘤作用^[31]。有学者^[32]研究了血府逐瘀汤对肺癌耐药的影响, 结果显示血府逐瘀汤通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低了 Wnt3 α 和 β -catenin 蛋白的表达, 从而延缓了表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 获得性耐药肺癌小鼠肿瘤的生长, 并减少了腋下移植瘤的体积。以上基础分子实验表明, 血府逐瘀汤可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 从而抑制肺癌细胞及肺癌移植瘤的增殖。此外, 李燕等^[33]还发现血府逐瘀汤联合顺铂能显著抑制肺癌荷瘤小鼠的肿瘤生长, 阻碍上皮间充质转化 (EMT) 进程, 促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的肿瘤浸润以及抑制凝血酶受体 (PAR-1)/YAP 信号通路。但目前血府逐瘀汤的抗肿瘤机制研究较少, 仍需研究人员深入探究, 为其临床功效提供必要的科学依据。

3 血府逐瘀汤有效成分治疗肺癌的作用机制

血府逐瘀汤在肺癌中具有提高化疗疗效和缓解各种并发症的作用, 但具体机制研究较少, 且绝大部分机制尚不清楚。为进一步探索其抗肺癌的作用机制, 有研究采用液相色谱-质谱法分析血府逐瘀汤化学成分, 结果显示血府逐瘀汤的主要成分包括生物碱类、黄酮类、有机酸类、皂苷类、酚类等。根据现代药理学的研究^[34-36]结果, 进一步分析血府逐瘀汤中的有效成分, 发现其有效成分包括当归多糖、羟基红花黄色素 A、甘草苷、异槲皮素、芸香柚皮苷、柚皮苷、野漆树苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草素、柚皮素、异甘草素、马齿苋素、陈皮素、桔梗皂苷 D、甘草酸、柴胡皂苷 A、山柰酚、槲皮素、木犀草素、芦丁、芸香柚皮、柚皮苷-7-O-葡萄糖苷、芍药苷、川芎嗪、藁本内酯、苦杏仁苷、川陈皮素、异鼠李素、杨梅酮、汉黄芩素、地黄多糖、牛膝多糖、川芎多糖等。上述有效成分可通过多个分子机制、多途径对肺癌进行多维度的综合治疗, 从而提高放疗、化疗的临床疗效。血府逐瘀汤及其有效成分治疗肺癌的相关机制见图 1。

3.1 抗肿瘤血管生成 肿瘤血管生成在癌症的生

主要活性成分芍药苷,其能通过减少肿瘤组织中M2型巨噬细胞的数量来抑制Lewis肺癌小鼠的肿瘤生长及肺转移^[49]。柴胡的主要成分柴胡皂苷D能通过增加肿瘤细胞中微管相关蛋白1轻链3B(LC3B)和泛素结合蛋白p62(p62)自噬因子的表达来诱导细胞自噬和凋亡。体内实验^[50]表明,柴胡皂苷D能减少肿瘤小鼠肺部转移的情况,表明其能抑制结直肠癌肺转移。桔梗皂苷D是桔梗的活性成分,其能上调肺癌细胞中人微小核糖核酸1246(hsa-miR-1246)的表达水平,并作用于岩藻糖基转移酶9(FUT9)的3'未翻译区域(3'UTRs)从而下调FUT9的表达,FUT9进一步调控GSK-3 β 蛋白的磷酸化水平,该机制在体外能抑制肺癌细胞的增殖和迁移能力,在体内能减轻转移性非小细胞肺癌小鼠的肿瘤生长和迁移^[51]。以上研究表明血府逐瘀汤有效成分的抗肿瘤生长和转移的效应。

3.3 调控肿瘤细胞衰老 细胞衰老是一把典型的“双刃剑”,它在肿瘤发生与发展过程中扮演着抑制与促进的双重角色。一方面,衰老是重要的肿瘤抑制机制。当细胞发生癌基因突变、DNA损伤或放疗刺激时,会促使细胞进入稳定的、终末细胞周期停滞的状态,即衰老^[52]。当细胞进入衰老状态时,会持续分泌多种炎症因子[如白细胞介素(IL)-6、IL-8]、趋化因子、生长因子[如表皮生长因子(EGF)、VEGF]和蛋白酶[如基质金属蛋白酶(MMP)],统称为衰老相关分泌表型(SASP)^[53]。这些分泌因子可以通过刺激免疫系统,募集免疫细胞对衰老的细胞进行吞噬和消除,从而抑制肿瘤形成。因此,在治疗中,诱导肿瘤细胞衰老也是化疗与靶向治疗的重要效应机制之一。

另一方面,衰老细胞若未被及时清除,则会转化为促癌角色^[54]。持续存在的衰老肿瘤细胞通过SASP,导致慢性炎症微环境、免疫抑制、血管新生以及细胞外基质重塑^[55],进而驱动邻近肿瘤细胞的恶性演进^[56]。如衰老的肺癌细胞分泌的IL-6会通过Janus激酶/信号转导和转录激活蛋白3(JAK/STAT3)途径上调肿瘤相关巨噬细胞CD73表达,从而导致肿瘤微环境(TME)中免疫抑制腺苷的积累并抑制抗肿瘤免疫作用,进一步促进肺癌的进展^[57]。而衰老细胞持续分泌的IL-6和IL-8会进一步加剧肿瘤细胞的衰老和炎症因子释放、EMT和干细胞样特性,导致肿瘤细胞具备更强的侵袭性和增殖能力^[58]。同时,放化疗也会促进肿瘤细胞衰老,从而

出现抗肿瘤治疗耐药。Chen等^[59]发现,放疗能上调白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员2(LILRB2)蛋白表达,从而激活JAK2/STAT3信号通路来促进衰老和SASP,进一步增强肺癌细胞的放疗抗性,导致放疗不敏感。Liu等^[60]发现,化疗能激活凋亡刺激蛋白家族抑制成员/核因子(红细胞衍生2)相关因子2/巨噬细胞集落刺激因子(iASPP/Nrf2/M-CSF)轴,从而导致细胞衰老,进一步降低化疗敏感性。

因此,肿瘤治疗中需要采取精准的调控策略:在细胞衰老早期利用其抑癌的作用,而在治疗后期则通过抑制有害SASP的分泌,从而阻断其促癌特性,真正将衰老这一“双刃剑”转化为治疗优势。血府逐瘀汤的有效成分被报道具有双向调控肿瘤细胞衰老的作用,其中部分有效成分具有诱导细胞衰老的作用。Sun等^[61]发现,桔梗皂苷D2能诱导线粒体功能障碍,上调NIP3样蛋白X(NIX)和p21水平,下调细胞周期蛋白(Cyclin)A2水平,通过增强细胞自噬和衰老来促进肿瘤细胞死亡。Wu等^[62]发现,柴胡皂苷A可通过抑制磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/Akt信号通路来诱导三阴性乳腺癌的细胞衰老。研究^[63]发现,牛膝的活性成分黄芩苷能激活其下游Ras蛋白/Raf蛋白激酶/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(Ras/Raf/MEK/ERK)和p16/成视网膜母细胞瘤蛋白(RB)信号通路以诱导结肠癌细胞衰老,使细胞周期停止,从而抑制肿瘤细胞的增殖。而另外一些有效成分则被报道具有抑制SASP分泌的作用,如柴胡的活性成分橙皮苷能显著逆转SASP介导的化疗耐药性,并能抑制肺癌细胞迁移,促进细胞凋亡^[64];藁本内酯是当归的活性成分之一,研究^[65]发现该活性成分能选择性清除衰老细胞,并抑制SASP[如IL-1 α 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MMP-3和MMP-9]的分泌。桔梗的活性成分木犀素和芹菜素均能减弱细胞衰老进程,其中木犀素能通过下调衰老相关的 β -半乳糖苷酶表达、DNA损伤以及p53来抑制细胞衰老表型^[66],还能抑制衰老因子p21、p16和SASP中促炎性细胞因子的表达^[67]。芹菜素被发现能抑制CXC趋化因子配体10(CXCL10)和IL-1 α 的分泌,并且通过抑制SASP减轻肿瘤细胞的侵袭性表型来缓解肿瘤的进展^[68]。

以上实验研究表明,血府逐瘀汤具有双重调控细胞衰老的作用,一方面能诱导细胞衰老促进肿瘤细胞的死亡,另一方面通过抑制SASP相关炎症因

子的释放来调控细胞衰老。这种作用体现了中医阴阳平衡和动态调控的整体观,以及中药组方中“君臣佐使”的原则,构建了一个各药物既独立又相互制衡的“生态系统”,旨在实现“治病求本”的目标。

3.4 调控肿瘤免疫微环境 肿瘤免疫微环境主要由肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞构成^[69],它是肿瘤细胞赖以生存的“避难所”,其核心特征是免疫抑制和免疫逃逸^[70]。肿瘤细胞通过调控各种分子机制招募免疫抑制细胞、抑制 T 淋巴细胞的抗肿瘤作用以及阻碍抗原呈递细胞等手段来构建免疫逃逸屏障,从而促进肿瘤的发生发展^[71]。靶向抑制免疫抑制细胞、恢复 T 淋巴细胞的抗肿瘤功效和增强抗原呈递细胞来重塑免疫微环境是有效的抗肿瘤手段^[72]。血府逐瘀汤中的桔梗被发现能增加肺癌组织中的 CD8⁺T 淋巴细胞的浸润和杀伤活性,同时减少程序性死亡受体(PD)-1、CD8⁺T 淋巴细胞亚群数量,此外还能通过减少 STAT3 和 VEGF-A 的表达来抑制 CD8⁺T 淋巴细胞表面 PD-1 的表达,从而改善肺癌免疫抑制微环境^[73]。芍药苷能通过细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3)/STAT3 信号通路来抑制 PD-L1 蛋白的表达,同时增加肿瘤组织中 CD8⁺T 淋巴细胞数量,并提高 IL-2、 γ 干扰素(IFN- γ)、颗粒酶 B(GrB)及穿孔素 1(PRF1)的表达水平,表明芍药苷可触发 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应,调控免疫微环境,进而抑制肿瘤生长^[74]。血府逐瘀汤中甘草同样被证实可以通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)-Cyclin D1 复合物和增加 CD8⁺T 淋巴细胞浸润来抑制非小细胞肺癌的生长^[75]。以上实验结果展示了血府逐瘀汤组成成分调控 CD8⁺T 淋巴细胞浸润的作用,显示出血府逐瘀汤在改善肿瘤免疫微环境方面的潜力。

4 血府逐瘀汤代谢产物的抗肿瘤作用

中药发挥药效的现代科学机制已从“单一成分”转向“原型成分-入血代谢产物-体内靶点”的系统认知模式^[76]。血府逐瘀汤共有 11 味中药,口服后,经胃肠道代谢及转氨酶转化,会产生一系列入血代谢产物,它们往往具有不同于原型成分的化学结构,且有更高的生物利用度及独特的药理活性,共同发挥着抗肿瘤作用。如桃仁的有效成分苦杏仁苷在 β -葡萄糖苷酶作用下分解为苯甲醛和氢氰酸^[77-78];苯甲醛可通过抑制肿瘤细胞的 EMT、克服耐药性、抑制肿瘤转移等多种机制发挥作用,从而抑

制肿瘤生长和转移^[79];氢氰酸可抑制线粒体呼吸链末端酶——细胞色素氧化酶,阻断肿瘤细胞能量代谢,导致肿瘤细胞死亡^[80]。桔梗的有效成分桔梗皂苷 D 在体内可经代谢生成脱糖基皂苷,其已被证实对多种肿瘤细胞具有显著抑制作用,能通过激活 BCL2 相互作用蛋白 3 样(BNIP3L)介导的线粒体自噬,导致肿瘤细胞线粒体损伤和能量代谢障碍,进而抑制肿瘤细胞增殖^[81]。红花的有效成分羟基红花黄色素 A 则能显著调节肠道菌群结构,可以特异性增加阿克曼氏菌的丰度以促进丁酸的产生^[82]。丁酸进一步通过激活胱天蛋白酶(caspase)-3、促进 DNA 断裂、细胞周期阻滞等机制来诱导非小细胞肺癌细胞凋亡^[83]。以上实验表明,血府逐瘀汤有效成分复杂,主要通过多种有效成分及代谢产物发挥着对多个信号通路的调控作用,共同达到抗肿瘤效果。

5 小结

本文系统阐述了血府逐瘀汤防治肺癌的理论基础、临床疗效与分子机制,充分揭示了其在临床转化中的应用潜力。在中医理论层面,该方剂高度契合肺癌“正气虚损、痰瘀互结”的核心病机;在临床实践方面,多项研究证实其在与化疗或靶向药物联用时,不仅可协同增强抗肿瘤疗效,还能有效缓解癌痛、高凝状态及抑郁等相关并发症;在作用机制上,血府逐瘀汤可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,其多种活性成分(如川芎嗪、柴胡皂苷、桔梗皂苷 D 等)通过协同抑制血管生成、阻断转移、诱导细胞衰老及重塑免疫微环境等多维途径,共同构成综合性的抗肺癌作用体系。

血府逐瘀汤治疗肺癌的核心机制在于其“多成分-多靶点-多通路”的系统性调控模式,这与肺癌作为复杂疾病的高度异质性相契合。该方剂并非单一靶点的“精准打击”,而是通过整体调节发挥治疗作用,使其在逆转耐药、改善症状、提升患者整体机能方面展现出独特潜力。然而,其多维度、多途径的作用特点也为现代科学研究带来挑战。该方成分复杂,各活性组分之间相互作用机制尚未明晰,例如川芎嗪抑制血管生成、柴胡皂苷影响细胞衰老、芍药苷调控肿瘤微环境等效应在体内如何整合与序贯发生,是否存在核心网络调控枢纽,仍有待系统阐释。目前,基于网络药理学或蛋白质组学的整体调控网络研究仍较为缺乏。

此外,血府逐瘀汤的分子机制研究在深度与广度上仍显不足。未来需进一步揭示其多成分-多靶

点协同作用网络,并开展更大规模高质量的临床试验,以明确其疗效与安全性,从而为该方剂在中西医结合肺癌治疗体系中的精准应用提供更强有力的科学依据。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 王飞,郭颀铭,李纪宾,等.中国肺癌高发现场研究进展[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2024, 10(4): 14-19.
- [3] NIU X, YOU Q, HOU K, et al. Autophagy in cancer development, immune evasion, and drug resistance [J]. Drug Resist Updat, 2025, 78: 101170.
- [4] LI S, CHEN X, SHI H, et al. Tailoring traditional Chinese medicine in cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 27.
- [5] WANG X, LI J, CHEN R, et al. Active ingredients from Chinese medicine for combination cancer therapy [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(11): 3499-3525.
- [6] 王衍鸿,田建辉,罗斌,等.中医药调控自然杀伤细胞防治肺癌转移的研究进展[J].上海中医药杂志,2024, 58(12): 170-178.
- [7] ZHANG J, WU Y, TIAN Y, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of intestinal cancer: preclinical studies and potential clinical applications[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 217.
- [8] 孟田田,张桐桐,邓秋,等.血府逐瘀汤辅助XELOX化疗治疗对晚期肝癌患者血清HIF-1 α 及TSP-1表达的影响[J].中西医结合肝病杂志,2022, 32(7): 606-609.
- [9] 吴莹,李媛,王晓燕.血府逐瘀汤联合西医化疗对气滞血瘀证晚期宫颈癌患者近期疗效及生存期的影响[J].中外医学研究,2024, 22(20): 139-142.
- [10] 舒敏,韩志红,韩妍,等.血府逐瘀汤对晚期宫颈癌化疗患者的疗效和安全性研究[J].中国药师,2023, 26(12): 428-434.
- [11] 刘伟,张虹,郝正华.肺癌的中医药古代文献研究[J].湖南中医杂志,2016, 32(12): 136-137.
- [12] 许玲,孙建立.中医肿瘤学概论[M].上海:上海交通大学出版社,2017.
- [13] 刘殿龙,侯炜.从痰、瘀辨证论治肺癌机制探讨[J].中华中医药杂志,2020, 35(2): 783-785.
- [14] 阮兴秋.周仲瑛教授从痰瘀辨治肺系难治病经验研究[D].南京:南京中医药大学,2009.
- [15] 王祥麒,张克克.调通气血法在肺癌辨治中的应用体会[J].中国中医基础医学杂志,2016, 22(2): 279-280.
- [16] 王佳,储真真.血瘀证与肺癌高凝状态关系的探讨[C]//中华中医药学会,中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集.北京:中华中医药学会,2014: 888-891.
- [17] 付莫驷,曾永蕾,毛梦莹,等.血府逐瘀汤联合艾灸改善胃癌合并高凝状态临床疗效观察[J].湖北中医杂志,2024, 46(4): 42-45.
- [18] 杨成林,冯伟峰,朱诗平,等.血府逐瘀汤加味联合依托泊苷和顺铂化疗方案治疗晚期肺癌的临床疗效及对血流指标的影响[J].癌症进展,2020, 18(17): 1786-1789.
- [19] 乔新梅,赵金岭.血府逐瘀汤联合化疗治疗瘀阻肺络证小细胞肺癌40例疗效观察[J].新中医,2013, 45(2): 55-56.
- [20] 张领兄.四君子汤合血府逐瘀汤联合安罗替尼治疗气虚血型非小细胞肺癌的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [21] 张喜峰,王新新.血府逐瘀汤联合EP化疗方案治疗小细胞肺癌瘀阻肺络证近期疗效观察[J].亚太传统医药,2018, 14(1): 202-204.
- [22] 董强,刘桂芹,刘建新,等.血府逐瘀汤加味治疗中晚期小细胞肺癌临床研究[J].河南中医,2014, 34(9): 1758-1760.
- [23] 吴琼,马海洋,王志武,等.活血化瘀法对肺癌放疗后肺纤维化的抑制作用[J].中国临床研究,2017, 30(9): 1261-1263.
- [24] 姚舒婷.血府逐瘀汤改善晚期肺癌瘀血阻络证痛患者症状的价值探讨[C]//重庆市健康促进与健康教育学会全科专委会.2025精神医学与心理健康系列研讨会论文集.重庆:重庆市健康促进与健康教育学会全科专委会,2025: 1643-1646.
- [25] 郑巧,周铁成,向生霞.血府逐瘀汤治疗晚期肺癌瘀血阻络证癌痛患者的临床研究[J].中药药理与临床,2022, 38(2): 195-198.
- [26] 张帆.血府逐瘀汤加味改善中晚期非小细胞肺癌血瘀证患者高凝状态的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2022.
- [27] 李洁.血府逐瘀汤治疗瘀阻肺络型中晚期非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2020.
- [28] 晋逢晨.血府逐瘀汤治疗肺癌相关抑郁的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2023.
- [29] 陈昱极.血府逐瘀汤加减治疗非小细胞肺癌相关性失眠(气滞血瘀型)疗效的临床观察[D].成都:成都中医药大学,2021.
- [30] 王理槐,张红,孙银辉,等.血府逐瘀汤基于Wnt信号通路对非小细胞肺癌细胞生长的抑制作用[J].中医临床研究,2022, 14(1): 58-60.
- [31] 王理槐,孙银辉,张领兄,等.血府逐瘀汤对非小细胞肺癌荷瘤小鼠GSK-3 β 与 β -catenin表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2022, 31(5): 603-607.
- [32] 王理槐,孙银辉,张领兄,等.基于Wnt/ β -catenin信号通路探讨血府逐瘀汤在非小细胞肺癌EGFR-TKI获得性耐药中的作用[J].陕西中医,2022, 43(4): 427-431.
- [33] 李燕,朱亚楠,张丽茵,等.血府逐瘀汤联合顺铂促进MHC-I表达抑制肺癌EMT的机制研究[J/OL].中药材,2025[2025-12-03]. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2025.11.032>.
- [34] 傅春燕,刘永辉,曾立,等.血府逐瘀汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].亚太传统医药,2024, 20(5): 232-237.
- [35] ZHANG X, JIANG Z, ZHANG L, et al. Identification of prototype compounds and their metabolites in rats' serum from Xuefu Zhuyu Decoction by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin Herb Med, 2022, 15(1): 139-150.
- [36] FU C, XIA Z, LIU Y, et al. Qualitative analysis of major constituents from Xue Fu Zhu Yu Decoction using ultra high-performance liquid chromatography with hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2016, 39(17): 3457-

- 3468.
- [37] MAHAKI H, NOBARI S, TANZADEHPANAH H, et al. Targeting VEGF signaling for tumor microenvironment remodeling and metastasis inhibition: Therapeutic strategies and insights [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118023.
- [38] FUKUMURA D, KLOPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [39] LAWLER J. Counter regulation of tumor angiogenesis by vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 126-135.
- [40] CAI X, CHEN Z, PAN X, et al. Inhibition of angiogenesis, fibrosis and thrombosis by tetramethylpyrazine: mechanisms contributing to the SDF-1/CXCR4 axis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88176.
- [41] JIA Y, WANG Z, ZANG A, et al. Tetramethylpyrazine inhibits tumor growth of lung cancer through disrupting angiogenesis via BMP/Smad/Id-1 signaling [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2079-2086.
- [42] 林卫佳, 刘志, 张秀珑, 等. 川芎嗪联合顺铂对小鼠肿瘤血管生成的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 285-287.
- [43] ZHANG P, LAI X, ZHU M H, et al. Saikosaponin A, a triterpene saponin, suppresses angiogenesis and tumor growth by blocking VEGFR2-mediated signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 713200.
- [44] ZHANG J, LI J, SONG H, et al. Hydroxysafflor yellow A suppresses angiogenesis of hepatocellular carcinoma through inhibition of p38 MAPK phosphorylation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 806-814.
- [45] FARES J, FARES M Y, KHACHFE H H, et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 28.
- [46] GUO S, HUANG J, LI G, et al. The role of extracellular vesicles in circulating tumor cell-mediated distant metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 193.
- [47] LIU Z, CHEN J, REN Y, et al. Multi-stage mechanisms of tumor metastasis and therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 270.
- [48] SHI X, WANG X, YAO W, et al. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 192.
- [49] WU Q, CHEN G L, LI Y J, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12): 925-932.
- [50] LEE Y S, MUN J G, PARK S Y, et al. Saikosaponin D inhibits lung metastasis of colorectal cancer cells by inducing autophagy and apoptosis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1844.
- [51] ZHENG S, XIE Z, ZHOU Z, et al. Intervening non-small-cell lung cancer progression by cell membrane coated platycodin D via regulating hsa-miR-1246/FUT9/GSK3 β pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 1661-1678.
- [52] SCHMITT C A, WANG B, DEMARIA M. Senescence and cancer: role and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(10): 619-636.
- [53] DONG Z, LUO Y, YUAN Z, et al. Cellular senescence and SASP in tumor progression and therapeutic opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 181.
- [54] WANG L, LANKHORST L, BERNARDS R. Exploiting senescence for the treatment of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 340-355.
- [55] SALEH T, CARPENTER V J, BLOUKH S, et al. Targeting tumor cell senescence and polyploidy as potential therapeutic strategies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 81: 37-47.
- [56] COLUCCI M, SARILL M, MADDALENA M, et al. Senescence in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(7): 1204-1226.
- [57] DENG Y, CHEN Q, YANG X, et al. Tumor cell senescence-induced macrophage CD73 expression is a critical metabolic immune checkpoint in the aging tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2024, 14(3): 1224-1240.
- [58] ORTIZ-MONTERO P, LONDOÑO-VALLEJO A, VERNOT J P. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 17.
- [59] CHEN X, YUAN M, ZHONG T, et al. LILRB2 inhibition enhances radiation sensitivity in non-small cell lung cancer by attenuating radiation-induced senescence [J]. *Cancer Lett*, 2024, 593: 216930.
- [60] LIU H, ZHAO D, LI H, et al. Blocking iASPP/Nrf2/M-CSF axis improves anti-cancer effect of chemotherapy-induced senescence by attenuating M2 polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 166.
- [61] SUN L, LI Y, ZHAO R, et al. Platycodin D2 enhances P21/CyclinA2-mediated senescence of HCC cells by regulating NIX-induced mitophagy [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 79.
- [62] WU Y, CHEN L, PI D, et al. Saikosaponin A induces cellular senescence in triple-negative breast cancer by inhibiting the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1532579.
- [63] WANG Z, MA L, SU M, et al. Baicalin induces cellular senescence in human colon cancer cells via upregulation of DEPP and the activation of Ras/Raf/MEK/ERK signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 217.
- [64] ISWARYA B R, JOHN C M. Modulating senescence-associated secretory phenotype-driven paracrine effects to overcome therapy-induced senescence: senolytic effects of hesperidin and quercetin in A549 lung adenocarcinoma cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 795.
- [65] TAKAYA K, KISHI K. Ligustilide, a novel senolytic compound isolated from the roots of angelica acutiloba [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2024, 8(10): e2300434.
- [66] ZHU R Z, LI B S, GAO S S, et al. Luteolin inhibits H2O2-induced cellular senescence via modulation of SIRT1 and p53 [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(4): 297-305.

- [67] YAN Y, HUANG H, SU T, et al. Luteolin mitigates photoaging caused by uva-induced fibroblast senescence by modulating oxidative stress pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1809.
- [68] PERROTT K M, WILEY C D, DESPREZ P Y, et al. Apigenin suppresses the senescence-associated secretory phenotype and paracrine effects on breast cancer cells[J]. *Geroscience*, 2017, 39(2): 161-173.
- [69] WANG Z, GUO H, SONG Y, et al. Lung cancer tumor immune microenvironment: analyzing immune escape mechanisms and exploring emerging therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1597686.
- [70] CHEN K, LUO L, LI Y, et al. Reprogramming the immune microenvironment in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1684889.
- [71] XU L, ZOU C, ZHANG S, et al. Reshaping the systemic tumor immune environment (STIE) and tumor immune microenvironment (TIME) to enhance immunotherapy efficacy in solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 87.
- [72] LV B, WANG Y, MA D, et al. Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [73] YANG R, PEI T, HUANG R, et al. Platycodon *grandiflorum* triggers antitumor immunity by restricting PD-1 expression of CD8⁺ T cells in local tumor microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 774440.
- [74] GAO M, ZHANG D, JIANG C, et al. Paeoniflorin inhibits hepatocellular carcinoma growth by reducing PD-L1 expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115317.
- [75] ZHU J, HUANG R, YANG R, et al. Licorice extract inhibits growth of non-small cell lung cancer by down-regulating CDK4-Cyclin D1 complex and increasing CD8⁺ T cell infiltration [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 529.
- [76] WANG X J, REN J L, ZHANG A H, et al. Novel applications of mass spectrometry-based metabolomics in herbal medicines and its active ingredients: Current evidence[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(4-5): 380-402.
- [77] ALWAN A M, ROKAYA D, KATHAYAT G, et al. Onco-immunity and therapeutic application of amygdalin: A review [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2023, 13(2), 155-163.
- [78] SPANOUDAKI M, STOUMPOU S, PAPADOPOULOU S K, et al. Amygdalin as a promising anticancer agent: Molecular mechanisms and future perspectives for the development of new nanoformulations for its delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14270.
- [79] SAITO J, ONISHI N, YAMASAKI J, et al. Benzaldehyde suppresses epithelial-mesenchymal plasticity and overcomes treatment resistance in cancer by targeting the interaction of 14-3-3 ζ with H3S28ph[J]. *Br J Cancer*, 2025, 133(1): 27-39.
- [80] SHI J, CHEN Q, XU M, et al. Recent updates and future perspectives about amygdalin as a potential anticancer agent: A review[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 3004-3011.
- [81] SUN Y, ZHU G, ZHAO R, et al. Deapioplatycodin D inhibits glioblastoma cell proliferation by inducing BNP3L-mediated incomplete mitophagy[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 11.
- [82] TEMIS-CORTINA J A, PRADA-RAMÍREZ H A, RÍOS-GUERRA H, et al. Response of *akkermansia muciniphila* to bioactive compounds: Effects on its abundance and activity[J]. *Fermentation*, 2025, 11(8): 427.
- [83] SONNEMANN J, HARTWIG M, PLATH A, et al. Histone deacetylase inhibitors require caspase activity to induce apoptosis in lung and prostate carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2006, 232(2): 148-160.

编辑:马丽亚

收稿日期:2025-11-07