XXXX DOI:

基于水通道蛋白探讨滋阴中药防治肺癌的潜在机制及展望

韩微微[1],聂 鹏[1],陈丽梅[2],严小军[1],刘红宁[1],单 思[1]
(1.江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心/江西省中医病因生物学重点实验室,南昌 330004;
2.江西中医药大学附属医院,南昌 330004)

【摘 要】肺癌发病机制复杂,中医“养阴润肺”的治法在改善肺癌患者预后方面具有独特优势。水通道蛋白(aquaporins,AQPs)作为调控水液转运的关键跨膜蛋白,在肺癌组织中的异常表达,与肿瘤增殖、侵袭及耐药密切相关。本文基于“阴液亏虚-痰瘀互结”的核心病机,系统梳理了中医对肺癌的传统认知与阴虚致瘤的理论溯源,阐明阴虚病机与AQPs异常之间的关联;总结了沙参麦冬汤、百合固金汤等经典滋阴复方、单味滋阴中药及活性成分防治肺癌的作用机制,重点梳理其调控AQPs表达的现有证据与潜在通路;从抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)、增强化疗敏感性等角度,探讨滋阴中药“增液化痰-解毒散结”的科学内涵,以期为滋阴中药防治肺癌的临床应用提供理论依据。

【关键词】滋阴中药;肺癌;水通道蛋白;信号通路;分子机制
【中图分类号】R734.2 【文献标志码】A

Potential mechanisms and prospects of yin-nourishing traditional Chinese medicines in preventing and treating lung cancer based on aquaporins

Han Weiwei[1], Nie Peng[1], Chen Limei[2], Yan Xiaojun[1], Liu Hongning[1], Shan Si[1]
(*1.Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory of Jiangxi University of Chinese Medicine, Jiangxi Province Key Laboratory of TCM Etiopathogenesis;*
2.Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine)

【**Abstract**】The pathogenesis of lung cancer is complex. The treatment principle of “nourishing yin and moistening lung” in traditional Chinese medicine has unique advantages in improving the prognosis of patients with lung cancer. Aquaporins(AQPs), as key transmembrane proteins regulating water transport, are abnormally expressed in lung cancer tissues and are closely related to tumor proliferation, invasion and drug resistance. Based on the core pathogenesis of “yin fluid deficiency-intermingled phlegm and blood stasis”, this paper systematically reviews the traditional cognition of lung cancer in traditional Chinese medicine and the theoretical origin of yin deficiency-induced tumor, and clarifies the correlation between yin deficiency pathogenesis and AQPs abnormality. The mechanism of action of Shashen Maidong Decoction, Baihe Gujin Decoction, and other classical yin-nourishing compounds, single yin-nourishing Chinese medicine and active ingredients in the prevention and treatment of lung cancer is summarized, focusing on the existing evidence and potential pathways of their regulation of AQPs expression. From the perspective of inhibiting epithelial-mesenchymal transition and enhancing chemotherapy sensitivity, the scientific connotation of yin-nourishing traditional Chinese medicine “increasing fluid and resolving phlegm-detoxifying and dissipating nodules” is discussed in order to provide a theoretical basis for the clinical application of yin-nourishing traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of lung cancer.

【**Key words**】yin-nourishing traditional Chinese medicine; lung cancer; aquaporins; signaling pathway; molecular mechanism

肺癌是全球高发的呼吸系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率居各类肿瘤之首[1]。手术、放疗、化疗等常规治疗虽可在一定程度上控制肿瘤进展,但不良反应明显、耐药问题突出,严重影响患者生存质量和疗效。探索新的治疗策略以提升疗效、改善预后,已成为肺癌研究的重要方向。

近年来,基于“阴虚癌瘤相关”假说的研究逐渐深入[2]。《灵枢·百病始生》首次提出“壮人无积,虚人则有之”,奠定了肿瘤“正虚邪实”的理论根基[3]。清代尤在泾在《金匮要略》中提出“痞坚之处必有伏阳”,指出积聚日久易耗伤阴液、内

作者介绍:韩微微,Email:15655107839@163.com,
研究方向:滋阴中药防治肿瘤药理作用研究。
通信作者:单 思,Email:Shansi1987@163.com。
基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(编号:82560993);国家中医药管理局资助项目(编号:GZY-KJS-2023-021);江西自然科学基金面上资助项目(编号:20202BAB206076;20232BAB206147)。

生虚热，成为后世“阴虚致瘤”理论的重要源头[4]。现代临床流行病学调查进一步证实了“阴虚”在肺癌病机中的核心地位。1项基于48篇文献、纳入7 834例肺癌患者的证候要素分析显示，本虚证候要素占57.54%，其中以气虚、阴虚为主[5]。刘建秋等[6]指出，“气阴两虚为肺癌的主要病因病机，贯穿于肺癌发病的始终”。癌毒病机理论亦认为，肺癌的核心病机为“痰瘀郁毒，气阴两虚”[7]。在临床证型分布中，中晚期肺癌患者以气阴两虚证、阴虚内热证最为多见[8]。名医经验方面，国医大师周仲瑛教授总结肺癌主要病机为“痰瘀郁结于肺、癌毒伤耗气阴”[9]；全国名中医朴炳奎教授也指出肺癌发病“以气阴为用”，晚期患者气阴两虚证最为多见[3]。徐光星教授则从“燥”论治，认为肺癌由燥热伤肺、气阴不足所致[10]。因此，肺癌核心病机为阴虚，既有经典理论渊源，又有大样本临床数据支撑，并得到多位名医经验的印证，为滋阴中药防治肺癌提供了坚实的理论依据。

中医认为，“阴虚”为津液、血、精等精微物质虚损，属于“阴”的凉润、宁静、抑制等功能减退，阴不制阳、阳相对偏亢，机体功能呈现出虚性亢奋的病理变化，临床多表现为口咽干燥、皮肤干涩、干咳少痰等津液输布失调症状[11]，而津液代谢主要与肺、脾、肾三脏相关。现代医学认为，水通道蛋白（aquaporins，AQPs）作为调控细胞水平衡的关键跨膜蛋白，是“肺主行水”、“脾主运化”和“肾主水”调控水液代谢的分子水平基础之一[12]。有研究显示，AQPs表达异常可能与阴虚证存在一定相关性。如肺癌阴虚证可能伴随AQPs功能紊乱，阴虚津亏患者唾液腺中AQP1、AQP5表达显著下调[13]。在肺组织中，AQPs家族参与维持内环境稳态，并影响肺的正常结构与功能[14]。滋阴中药还可通过调控AQPs发挥疗效。如金水六君煎可通过调控AQP5表达，显著降低肺癌A549细胞黏液蛋白的分泌，改善患者黏痰症状[15]。上述结果为“滋阴化痰”治法提供了初步的分子证据，有助于从水液代谢角度理解中医药在肺癌防治中的作用机制。

1 中医理论在肺癌防治中的应用

1.1 肺癌的中医病因病机

中医古籍虽无“肺癌”之名，但根据其临床表现，多归属于“肺积”“息贲”“肺岩”等范畴[16]。历代医家认为，肺癌是在正气亏虚的基础上，因六淫、烟毒、尘毒等邪毒内侵所致。其基本病机可概括为本虚标实：以气阴两虚、肺肾阴虚为本，以痰浊、瘀血、癌毒为标[17]。

阴虚是发病的关键环节。肺为娇脏，喜润恶燥，肺阴不足则肺失清润，宣降失常；肾阴为一身阴液之根本，肾阴亏虚则无以滋养肺阴，形成肺肾阴虚。阴虚者津液输布失常：一方面津液相对不足，另一方面虚火内生，炼液为痰；同时阴血亏虚，血行涩滞，涩而成瘀，痰瘀胶结、阻于肺络，日久凝聚成形，发为积块，成为肺癌[6]。病程中常出现虚实夹杂、寒热转化，但“阴虚致积”的病理主线贯穿始终，为应用滋阴中药防治肺癌提供了重要理论依据[18]。

1.2 肺癌的现代医学发病因素

现代医学认为，肺癌是多种因素长期相互作用的结果。吸烟是导致肺癌的主要危险因素，在欧美国家中约占全部肺癌病例的90%[19]。空气污染已被世界卫生组织列为Ⅰ类致癌物，PM2.5暴露与肺癌风险之间存在明确的剂量-效应关系[20]。职业性致癌物暴露（如石棉、氡、砷等）以及慢性肺部疾病也与肺癌发病密切相关。遗传易感性则在个体发病风险中发挥调控作用[19]。上述因素通过诱导基因突变、慢性炎症、氧化应激等机制，最终导致肺上皮细胞的恶性转化[7]。

1.3 中医治疗肺癌的策略与方法

中医治疗肺癌遵循“整体观念、辨证论治”，以“扶正祛邪”为核心治疗原则。李佩文教授指出，肺癌的根本病机在于阴虚，因此治疗肺癌应以“益气养阴、解毒散结”为治疗大法[21]。国医大师晁恩祥认为肺癌病机在于气阴亏虚，加之痰凝血瘀毒聚，故治疗主张“补益肺气、滋养肺阴、祛除痰瘀毒”[22]。国医大师洪广祥教授指出，晚期肺癌的根本病机为正气亏虚，毒瘀互结，其中烟毒、外邪、痰湿构成主要病理因素，并提出“固本培元，攻补兼施”的诊疗策略，强调在论治中需注意扶正祛邪之法的辨证统一[23]。

因此，本文基于“阴液亏虚-痰瘀互结”理论，强调“扶正祛邪”的核心地位，以及“增液化痰、解毒散结”在肺癌治疗中的重要作用，为临床应用滋阴中药提供了理论依据。

2 常见滋阴中药对肺癌干预的作用机制

下述单味滋阴中药的肺癌干预作用，均已得到相关实验验证，但其作用机制研究尚未直接检测AQPs的表达或功能变化。基于所述药物对阴虚证的改善作用、对AQPs相关上游及下游通路的调控效应，以及阴虚证与AQPs异常的密切关联，本课题组推测此类药物的肺癌防治作用可能与AQPs的调控存在关联，为后续开展滋阴中药调控AQPs防治肺癌的机制研究指明了研究方向。

2.1 常见单味滋阴中药干预肺癌的作用

北沙参、百合、麦冬等中药通过“养阴润肺”调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路（phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling，PI3K/Akt）、信号转导与转录激活因子3通路（signal transducer and activator of transcription 3 signaling，STAT3）、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling，Nrf2/HO-1）、AMP活化蛋白激酶α-雷帕霉素靶蛋白（AMP-activated protein kinase α-mammalian target of rapamycin，AMPKα-mTOR）信号通路、促红细胞生成素诱导的肝细胞受体A2/Akt通路（ephrin receptor A2/Akt signaling，EphA2/Akt）、核因子κB通路（nuclear factor kappa-B signaling，NF-κB）、Wnt/β-连环蛋白通路（Wnt/β-catenin signaling，Wnt/β-catenin）、凋亡信号调节激酶1/c-Jun氨基末端激酶通路（apoptosis signal-regulating kinase 1/jun N-terminal kinase signaling，ASK1/JNK）等信号通路，从而干预肺癌的发生发展，见表1。

2.2 滋阴中药复方治疗肺癌的作用机制

滋阴中药复方的肺癌干预作用已得到实验验证，且部分方剂已证实可调控阴虚模型中AQPs的表达，其肺癌防治作

表1 常见滋阴中药干预肺癌的作用机制(潜在关联AQPs调控)

药物	活性成分	干预对象	最佳有效剂量	作用机制	参考文献
北沙参	–	Wistar大鼠气管灌注6.4 mL碘油+1.2 g三甲基胆蒽+1.6mL二乙基亚硝胺诱导肺癌模型	2 g/kg	抗炎:白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、IL-1β、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)等炎症因子水平降低;改善免疫功能:CD3阳性T淋巴细胞(cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte,$CD3^+$)、$CD4^+$百分比及$CD4^+/CD8^+$水平降低,$CD8^+$百分比水平升高;激活PI3K/Akt信号通路。	[24]
北沙参	–	体外H460细胞模型	15 mg/mL	抑制增殖、迁移与侵袭:上调肺癌H460细胞中组织基质金属蛋白酶抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2,TIMP2)。	[25]
百合	总皂苷	体外A549细胞模型	229 mg/L	抑制增殖:下调增殖细胞核抗原蛋白(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)。 诱导凋亡:下调B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(b-cell lymphoma/leukemia-2,Bcl-2)、上调Bcl-2相关X蛋白(bcl-2-associated X protein,Bax)。	[26]
麦冬	皂苷B	体外A549细胞模型	48 μmol/L	抑制增殖:抑制Nrf2/HO-1通路,促进细胞铁死亡。	[27]
麦冬	皂苷B	裸鼠尾静脉注射接种A549细胞诱导肺癌模型;体外A549细胞模型	10 μmol/L	抑制增殖与转移:抑制EphA2/Akt等通路,阻滞A549细胞转移和血管生成。	[28]
麦冬	皂苷D	裸鼠皮下接种A549细胞诱导肺癌模型;体外H1299、A549细胞模型	10 μmol/L	抑制增殖和诱导凋亡:抑制STAT3信号转导。	[29]
山麦冬	皂苷B	体外A549和H1299细胞模型	40 μmol/L	诱导凋亡:促进垂死细胞主动释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs)释放,诱导细胞免疫原性细胞死亡。	[30]
山麦冬	皂苷B	体外H460、H1975细胞模型	60 μmol/L	诱导凋亡:激活半胱天冬酶caspase-3、-8、-9;降低Bcl-2和Bcl-xl的表达。 诱导自噬:激活AMPKα-mTOR信号通路 阻滞G1/S细胞周期:抑制细胞周期蛋白D、细胞周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinase 6,CDK6)信号通路。	[31]
山麦冬	皂苷DT-13	体外A549细胞模型	20 μmol/L	诱导凋亡:激活Akt/mTOR信号通路、促进自噬。	[32]
石斛	多糖	C57小鼠接种Lewis细胞诱导肺癌模型	369 mg/kg	抑制增殖:减少血管内皮生长因子(vascular Endothelial growth factor,VEGF)抑制肿瘤新生血管形成。 调节免疫平衡:升高$CD4^+/CD8^+$、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞及降低Treg细胞等免疫细胞水平;调节抗肿瘤免疫/免疫微环境。	[33]
石斛	乙醇提取物	C57小鼠皮下移植LLC细胞建立肺癌模型;体外A549细胞模型	600 mg/kg	抑制增殖:降低缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)、葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type 4,GLUT4)和己糖激酶2蛋白(hexokinase 2,HK2)表达,抑制糖酵解代谢。	[34]
铁皮石斛	柚皮素	裸鼠皮下接种H1299建立肺癌模型	500 μmol/L	抑制增殖:通过诱导活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,下调CDK1和细胞周期蛋白B1表达,阻滞细胞周期;促进自噬:激活AMPKα信号通路; 促进凋亡:诱导ROS产生	[35]
铁皮石斛	–	裸鼠皮下接种A549建立肺腺癌模型	25 g/kg	抑制增殖:抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR); 诱导凋亡:激活自噬相关蛋白Beclin1、调控Beclin1-p53和p16-Ki67。	[36]
铁皮石斛	–	体外A549细胞模型	2.0 mg/mL	抑制增殖与迁移:可能通过调控细胞凋亡。	[37]
玉竹	多糖	裸鼠皮下接种A549建立肺癌模型;体外A549细胞模型	200 mg/kg	抑制增殖和诱导凋亡:抑制Wnt/β-catenin通路。	[38]
玉竹	多酚类	体外A549细胞模型	20 μmol/L	诱导凋亡:降低活性氧水平、发挥抗氧化活性。	[39]
墨旱莲	–	体外A549细胞模型	1 000 μg/mL	诱导凋亡:下调Bcl-2,上调caspase; 抑制A549细胞增殖。	[40]
墨旱莲	墨旱莲皂苷A	裸鼠皮下接种H460建立肺癌模型;体外H460、H1975细胞模型	50 mg/kg; 30 μmol/L	诱导凋亡:激活ASK1/JNK通路 促进自噬:激活JNK通路	[41]
知母	–	体外PC-9-PIK3CA-M、H1650细胞模型	100 mg/mL	诱导凋亡:上调ROS水平促进氧化应激反应; 降低吉非替尼耐药:抑制PI3K/AKT通路。	[42]
西洋参	总皂苷	BALB/c小鼠接种Luc-A549建立肺癌模型	300 mg/kg	抑制增殖:抑制血管生成; 提高免疫功能:与顺铂联用,可以升高IL-2、IL-10等免疫因子表达。	[43]

用涉及的信号通路与AQPs下游调控通路密切相关，提示其可能通过调控AQPs发挥肺癌防治作用。

2.2.1 沙参麦冬汤 沙参麦冬汤可治肺胃津亏之证，具有清养肺胃，润燥生津之功效。其含药血清通过调控上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）、上调上皮-钙黏蛋白（E-cadherin）表达，同时下调锌指蛋白Snail的表达，抑制A549细胞增殖，抑制葡萄糖转运蛋白1/HK2（glucose transporter 1/hexokinase 2，GLUT1/HK2）代谢轴，下调糖酵解关键酶GLUT1、HK2和乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A，LDHA），导致癌细胞能量供应障碍而诱导细胞凋亡[44-45]。其还通过靶向调控Janus激酶2/STAT3（Janus kinase 2/STAT3，JAK2/STAT3）信号通路，显著增强顺铂对肺癌的化疗效果，提升IFN-γ水平，降低IL-6含量，并下调JAK2/STAT3通路相关蛋白表达、上调STAT1和caspase-3表达[46]。

2.2.2 百合固金汤 百合固金汤源自《医方集解》，具有养阴润肺、化痰止咳之功效。体外实验表明，该方剂的含药血清能显著抑制A549细胞的增殖，诱导细胞周期阻滞于G0/G1期，并促进细胞凋亡[47]。此外，该方还具有显著的免疫调节和抗炎作用，可提升$CD4^+/CD8^+$比值，降低血清IL-6水平。与常规放化疗联合应用时，发挥显著的“增效减毒”作用，可延长患者生存期、减轻放射性肺炎、骨髓抑制、咯血、胃肠道反应等不良反应[48]。

2.2.3 麦门冬汤合千金苇茎汤 麦门冬汤合千金苇茎汤具有养阴润肺、清热排脓之功效，对肺癌具有较好的抑制作用。研究表明，该方可显著下调转移相关蛋白激活转录因子2（activating transcription factor 2，ATF2）、基质金属蛋白酶-2（matrix metalloproteinase-2，MMP-2）、MMP-9表达、并抑制JAK2/STAT3信号通路，有效改善肿瘤微环境、提高机体免疫力[49]。与顺铂联用可提高抑瘤率，显著减轻骨髓抑制和胃肠道反应等化疗不良反应。

2.2.4 益气养阴解毒汤 益气养阴解毒汤具有益气养阴、解毒抗癌等功效。其通过抑制程序性死亡受体-1/细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（programmed death-1/cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4，PD-1/CTLA-4）免疫检查点，增强$CD8^+$T细胞活性，提高抗肺癌免疫应答，或直接诱导肺癌细胞凋亡，加重DNA损伤，抑制肺癌的发展[50-51]。其联合抗CTLA-4单抗或顺铂可协同增效，同时减轻贫血、恶心、食欲减退等不良反应[52]。

2.2.5 芪玉三龙汤 芪玉三龙汤具有益气养阴，化痰祛瘀、解毒抗癌等功效。研究表明，其可通过降低PD-1表达并提高1型辅助性T细胞（T helper 1 cell，Th1）比例，促进IL-2、TNF-α等免疫因子分泌，调节PD-1/Th1免疫轴，抑制肺癌细胞免疫逃逸[53]。还可通过抑制mTOR通路，上调Beclin1、自噬相关基因5（autophagy-related gene 5，Atg5）、Atg13等自噬蛋白，促进微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）转化，诱导A549细胞发生自噬[54]。此外，可通过磷酸酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）信号通路激活巨噬细胞M1型极化，促进$CD8^+$T细胞分泌IFN-γ，形成IFN-γ与M1型的巨噬细胞之间的正反馈免疫调节环路[55]。

2.2.6 十全育真汤 十全育真汤具有益气养阴、活血化瘀之功效。其主要作用于PI3K/Akt、TNF-α、HIF-1、VEGF等信号通路，可通过增强免疫功能、抑制血管生成及促进细胞凋亡等途径治疗非小细胞肺癌[56]。研究表明，该方能上调caspase-3、8、9蛋白活性，抑制肺癌微血管的生长，促进肺癌细胞凋亡[57]。此外，该方还可通过促进NK细胞、T细胞等免疫细胞释放TNF-α，发挥抗非小细胞肺癌的作用。该方联合化疗能显著改善患者外周血象和凝血功能，提高客观缓解率，延长无进展生存期[58]。

2.3 滋阴中药调控肺组织AQPs的研究证据

目前直接以肺癌为对象探讨滋阴中药调控AQPs的研究尚少，但已有部分研究在肺癌及其相关肺系疾病模型中观察到了滋阴方剂对肺组织AQP1、AQP5等亚型的显著调控效应。

2.3.1 金水六君煎 金水六君煎出自《景岳全书》，由当归、熟地黄、陈皮、半夏、茯苓、甘草等组成，具有滋养肺肾、化痰止咳的功效，在治疗肺癌合并气道黏液高分泌状态方面具有重要临床价值。柏正平等[59]发现，金水六君煎含药血清可呈浓度依赖性下调肺癌A549细胞中AQP5的蛋白与mRNA表达，同时显著降低细胞中黏蛋白MUC5AC的分泌水平，首次在肺癌细胞模型中证实滋阴化痰方可通过直接调控AQP5发挥改善黏液高分泌的作用，为“滋阴增液、化痰散结”治法提供了直接的分子证据。

2.3.2 六味地黄丸 六味地黄丸源自宋代钱乙《小儿药证直诀》，由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓六味药物组成，是滋补肾阴的代表方，其对AQPs的调控效应具有跨器官的特点。徐文聃等[60]以甲状腺素混悬液灌胃复制肾阴虚大鼠模型，给药4周后观察到模型组大鼠肺、肾组织中AQP1的mRNA和蛋白表达均显著高于正常对照组，而六味地黄丸干预后大鼠的一般症状体征得到显著改善，肺、肾组织中AQP1表达均显著降低，且效应呈一定的剂量依赖性。该研究结果明确表明，六味地黄丸可有效纠正肾阴虚大鼠水液代谢紊乱，其机制可能与下调肺、肾组织中AQP1的表达有关。该研究不仅验证了中医“肾主水、肺为水之上源”的经典理论，更从分子层面证实了肺、肾2脏在AQPs表达调控上的协同性，为“金水相生”理论提供了生物学基础。

2.3.3 养阴清肺汤 张天宇等[61]通过观察细胞间紧密连接（tight junctions，TJs）蛋白、AQP5、黏蛋白5AC（mucin 5ac，MUC5AC）等相关因子的动态变化，从肺气血屏障的结构与功能角度出发，探讨养阴清肺汤加味对重症肺炎支原体肺炎（severe mycoplasma pneumoniae pneumonia，SMPP）引起的肺气血屏障受损的调节机制，并与中医的“润燥”治法相关联。研究发现，养阴清肺汤加味可以通过促进AQP5的表达，抑制MUC5AC的分泌来调节肺内的水液代谢，从而达到“润燥”的目的，可有效治疗SMPP。

2.3.4 当归 王志旺等[62]以卵清蛋白致敏联合甲状腺素灌胃建立阴虚哮喘小鼠模型，发现当归可显著改善肺功能，促进肺组织中AQP5及其基因的表达，降低血清IL-13和TNF-α水平，从而发挥平喘作用，且调节AQP5蛋白及其基因表达进而维持肺组织水液代谢平衡是其作用机制之一。虽然该

研究针对的是哮喘而非肺癌，但阴虚哮喘与肺癌气阴两虚证在“阴虚-津液代谢障碍-AQP5表达异常”这一联系上存在共通之处，为探讨滋阴中药通过AQP5改善肺癌气阴两虚证的机制提供了间接证据。

综上所述，滋阴中药通过多组分、多靶点、多通路协同作用，影响肺癌细胞的活性、细胞周期、增殖与侵袭、凋亡、自噬及免疫调节等生物学行为，在肺癌治疗中展现出独特优势。AQPs作为调控细胞内外水液转运的重要分子，其异常表达与肿瘤的增殖、侵袭及化疗耐药密切相关。深入探讨滋阴中药是否通过调控AQPs发挥抗肺癌作用，将为“滋阴润肺”治法提供科学依据，并为机制研究奠定基础。

3 水通道蛋白与肺癌

《医宗金鉴》云：“肺主气，司呼吸，通调水道，为水之上源”。肺为水之上源，主行津液，阴液的正常输布与肺的生理功能密切相关，而AQPs作为调控细胞内外水液转运的核心分子，其功能与中医“津液输布”的生理内涵高度契合。但传统医学的“阴虚”与AQPs表达及功能异常并非等同关系。中医“阴虚”是指机体精血、津液等阴液亏耗，导致脏腑、经络、形体失于濡养，进而表现为虚热内生、津液输布失常、痰瘀内生等一系列病理改变，形成整体病机状态，其内涵涵盖了津液代谢紊乱、免疫功能失调、氧化应激失衡、细胞增殖与凋亡异常等多维度的病理变化。而AQPs表达与功能异常，是肺癌阴虚证在津液代谢调控环节的核心生物学特征之一，是“阴液亏虚-痰瘀互结”核心病机在细胞分子水平的重要具象化体现，非阴虚病机的全部内涵。AQPs的异常表达既是阴虚证津液输布失常的分子结果，也可进一步加重津液代谢紊乱、推动痰瘀毒结的病理进程，二者形成“阴虚-AQPs异常-阴虚加重”的恶性循环，这也是滋阴中药通过调控AQPs发挥肺癌防治作用的核心逻辑基础。

因此，进一步探讨AQPs在肺癌中的作用机制，以及其作为潜在治疗靶点的可能性，对于优化肺癌治疗策略具有重要意义。

3.1 水通道蛋白的结构与功能及肿瘤的治疗靶点潜力

AQPs是位于细胞膜上一类跨膜蛋白，由6个跨膜结构域围绕形成一个中央孔道，使细胞内外的水分子能够快速进出[63]。AQPs家族根据其结构和在机体中的分布，可分为AQP0至AQP12共13种亚型，它们在多种组织和器官中分布，并具有独特的功能和调控作用。肺组织中主要表达AQP1、AQP3、AQP4和AQP5。

AQPs作为细胞与外界环境进行水分子转运的通道，其表达和功能的改变与多种生理及病理过程密切相关，包括维持机体液体稳态与分泌功能。AQPs调控机体特定信号通路或细胞内外环境平衡，因此具有治疗肿瘤的潜在靶点价值[64]。然而，作为治疗靶点，并非简单地抑制其活性，而是选择性调节某些特定的AQPs表达。不同器官组织来源的AQPs亚型发挥特定作用，通过进一步研究AQPs对生理病理活动的具体分子作用机制，开发针对癌症治疗的AQPs靶向滋阴中药或抑制剂可成为未来的研究热点[65]。

3.2 AQPs治疗肿瘤的可能分子机制

AQPs家族在肿瘤生物学中担任关键角色，不仅可以影响肿瘤细胞的迁移能力，还参与肿瘤细胞的生长、血管生成和侵袭转移等过程[66]。由于AQPs对肺癌细胞作用机制的研究尚不清晰，针对呼吸系统中特定AQPs参与肿瘤进展的机制进行探讨，可进一步揭示AQPs作为肿瘤治疗靶点的具体机制，从而阐明AQP1、AQP3、AQP4、AQP5作为肺癌治疗靶点的作用机制。

3.2.1 AQP1 AQP1在肺癌组织中高度表达，通常与不良预后显著相关[67]。过表达的AQP1调控Wnt/β-catenin信号通路，促进非小细胞肺癌进展，通过抑制β-catenin蛋白的磷酸化降解，提高β-catenin蛋白稳定性，从而增强A549细胞增殖与克隆形成能力[68-69]。同时，AQP1的表达水平与乳腺癌的进展密切相关，敲低AQP1可抑制Wnt/β-catenin信号通路活性，降低相关蛋白的表达，从而抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭与迁移能力[70-71]。

3.2.2 AQP3 AQP3在肺腺癌组织中呈显著高表达，可通过双重调控机制影响肺癌进展[72-73]。一方面，AQP3调控ROS/PI3K/AKT通路促进肿瘤生长，主要通过介导过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）等活性氧的跨膜转运、导致细胞内氧化应激水平升高，激活PI3K/AKT/mTOR信号通路，促进细胞自噬。另一方面，AQP3介导Wnt/糖原合成酶激酶-3β/β-catenin（Wnt/glycogen synthase kinase-3β/β-catenin，Wnt/GSK-3β/β-catenin）通路，从而抑制肿瘤分化，AQP3可抑制Wnt/β-catenin信号通路激活，下调下游β-catenin、GSK-3β和STAT3表达。

3.2.3 AQP4 AQP4在肺癌中过度表达，其表达水平与肿瘤恶性程度呈负相关[74]。敲低AQP4可以显著抑制A549细胞的增殖与迁移能力，通过下调细胞周期蛋白CCND1水平抑制A549细胞增殖[75]，并上调A549细胞中E-cadherin的表达、下调神经钙黏蛋白（neural cadherin，N-cadherin）和波形蛋白（vimentin）蛋白的表达并抑制MMP-9的激活，进而抑制EMT[76]。与肺癌不同，AQP4在乳腺癌组织中高表达，下调AQP4可通过介导丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase，MAPK/ERK）通路抑制乳腺癌细胞的增殖，上调E-cadherin表达，抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力[77-78]。

3.2.4 AQP5 AQP5与肺癌的发生、发展及转移密切相关。高表达AQP5通过调控Wnt/β-catenin信号通路显著下调E-cadherin表达，同时上调vimentin表达，诱导肺癌细胞发生EMT，促进细胞迁移[79]。AQP5基因沉默可显著抑制H1299细胞迁移，而AQP5通过激活EGFR/ERK信号通路促进VEGF等促血管生成因子的分泌，促进肺癌进展[80]。

图1完整呈现了与肺癌密切相关的4种AQPs亚型的核心调控通路：①AQP1主要通过激活Wnt/β-catenin信号通路，抑制β-catenin的磷酸化降解，增强其蛋白稳定性，进而促进肺癌细胞增殖、克隆形成与肿瘤进展[68-69]；②AQP3调控GSK-3β/β-catenin通路参与肺癌细胞分化调控[73]；③AQP4主要通过调控E-cadherin、N-cadherin、vimentin等EMT相关

标志物表达，以及细胞周期蛋白CCND1，影响肺癌细胞的增殖与迁移能力[76]；④AQP5可激活EGFR及其下游RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK和JAK/STAT通路，促进肺癌血管生成、细胞增殖与转移[81]。JAK/STAT通路通过免疫因子和生长因子的激活，导致JAK和STAT磷酸化，STAT形成不同的二聚体并易位到细胞核，进行信号转导来诱导肺上皮-间充质转化[82]。综上所述，AQPs在肺癌中表达异常，通过调控多种信号通路参与肿瘤增殖、侵袭、凋亡、自噬等过程。AQP1、AQP3、AQP4、AQP5等不同成员在不同癌种中作用机制不一，提示其具有潜在靶向治疗价值。滋阴中药可能通过干预AQPs表达，发挥“增液化痰-解毒散结”作用，但其具体机制仍需进一步深入研究。

4 总结与展望

肺癌的发病机制复杂，从中医学角度看，其核心病机可概括为“阴液亏虚-痰瘀互结”。临床应用中，滋阴中药在改善患者阴虚体征、控制肿瘤发展以及提升生活质量方面疗效确切。

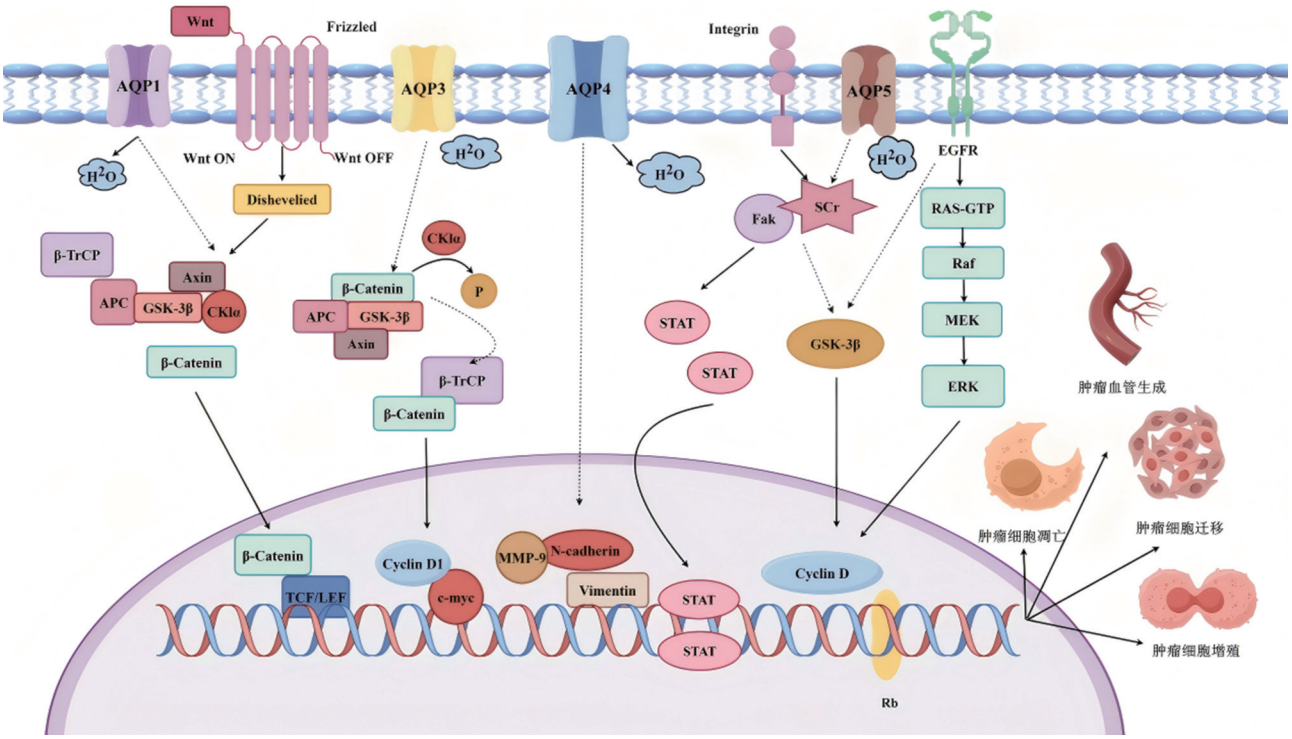
从现有研究来看，部分滋阴类方药（如金水六君煎、养阴清肺汤）及单味药（如当归）已经证实能直接调控AQPs的表达和功能。另有部分滋阴中药的抗癌作用通路与AQPs下游信号通路存在密切联系，这提示它们可能通过调控AQPs来发挥作用。机制上，这些药物可通过干预Wnt/β-catenin、PI3K/AKT、EGFR/ERK等关键通路，从而抑制EMT，增强化疗的敏感性。这些发现，从分子层面解释了“增液化痰、解毒散结”治法的内涵。

近年来，AQP1、AQP3、AQP4和AQP5在肺癌组织中的异常表达逐渐得到确认，其异常表达与肿瘤的增殖、转移以及代谢改变关系密切。因此，这几个蛋白正逐渐成为调控肿瘤微环境、优化治疗方案的新靶点。尤其是AQP5，已被证实可通过激活EGFR/ERK及JAK/STAT通路促进EMT和血管生成，这使其成为验证“滋阴中药调控AQPs”假说的优先靶标。

不过，当前研究还存在以下不足。第一，不同病理类型、不同分期、不同中医证型的肺癌患者，其AQPs各亚型的表达情况尚不明确，目前还没有系统的数据。特别是AQP5与肺癌EMT进程之间的联系，AQP3介导的氧化应激与阴虚证“虚热内生”之间的分子联系，机制上还需要进一步深挖。第二，滋阴中药中的活性成分对AQPs的调控，是否具有成员选择性，是直接结合还是间接影响，均需要从蛋白相互作用、转录调控等多层面研究验证。

基于已有报道，本文认为：第一，滋阴中药（单药或复方）可能通过直接或间接方式调控特定AQPs成员，进而治疗肺癌。如下调AQP5可能通过抑制EGFR/ERK通路来阻断EMT，并提高化疗敏感性。第二，玉竹多糖成分可能通过调节AQP3介导的ROS/PI3K/AKT信号轴，诱导肺癌细胞凋亡和自噬。第三，沙参麦冬汤等复方则可能通过多靶点协同调控整个AQPs网络，同时抑制肺癌细胞干性特征和改善免疫微环境。

展望未来，可从以下几个方向进一步研究。一是利用单细胞测序、空间转录组等新技术，构建肺癌“阴虚证—AQPs表达谱”的关联图谱，为制定个体化的滋阴用药提供依据。



注：Dishevelled，散乱蛋白；Axin，轴抑制蛋白；APC，腺瘤性结肠息肉病蛋白；CK1α，酪蛋白激酶1α；β-TrCP，β-转导素重复序列包含蛋白；P，表示该蛋白的磷酸化状态；Raf，原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶；Cyclin D1，周期蛋白D1；MEK，丝裂原活化蛋白激酶。

图1 肺癌相关AQPs亚型（AQP1、AQP3、AQP4、AQP5）调控肺癌进展的核心机制通路图

二是结合分子对接、分子动力学模拟和类器官模型，阐明滋阴中药活性成分与AQPs之间相互作用和调控机制，并探索它们与靶向药物联用的可能性。三是推动多中心的临床研究，建立基于AQPs表达水平的标准化疗效预测体系。综上，阐明滋阴中药调控AQPs防治肺癌的物质基础和作用机制，不仅能推动中医“肺主行水”、“金水相生”理论的现代化诠释，还能为肺癌的个体化治疗和整合治疗提供新的思路和靶点。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 韩微微：文献检索与整理、论文框架设计；聂鹏：文献筛选与分类；陈丽梅：文献质量评价、观点归纳与分析；严小军：论文思路指导；刘红宁：论文思路指导；单思：论文思路指导与论文修改

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.

[2] 何伶文，严小军，刘红宁. 肿瘤病因病机总结及其阴虚病机初探[J]. 辽宁中医杂志，2017(5)：934-936.

He LW, Yan XJ, Liu HN. Tumor etiology and pathogenesis summary and preliminary study of Yin-deficiency[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017(5): 934-936.

[3] 刘福栋，姜晓晨，花宝金，等. 全国名中医朴炳奎“扶正培本”防治肺癌经验探析[J]. 北京中医药，2022，41(5)：490-493.

Liu FD, Jiang XC, Hua BJ, et al. PIAO Bing-Kui's experience in preventing and treating lung cancer by “strengthening body resistance and strengthening body constitution”[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2022, 41(5): 490-493.

[4] 汪 馨，彭海燕. “三位一体”辨治肺癌探析[J]. 江苏中医药，2018，50(3)：21-24.

Wang X, Peng HY. Analysis of “trinity” in differentiation and treatment of lung cancer[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2018, 50(3): 21-24.

[5] 于双江，张慧婷，王雪玭，等. 原发性支气管肺癌的中医证候要素分布规律研究[J]. 湖南中医杂志，2020，36(8)：151-152，159.

Yu SJ, Zhang HT, Wang XP, et al. Study on the distribution law of TCM syndrome elements in primary bronchial lung cancer[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2020, 36(8): 151-152, 159.

[6] 刘建秋，吉俊嵘，蒋鹏娜. 肺癌的中医病因病机研究进展[J]. 中华中医药学刊，2008，26(5)：912-913.

Liu JQ, Ji JR, Jiang PN. Research progress on lung cancer etiopathogenesis and pathogenesis of traditional Chinese medicine[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2008, 26(5): 912-913.

[7] 陶李蕙苹，赖岳阳，李 柳，等. 基于癌毒病机理论辨治肺癌探讨[J]. 中华中医药杂志，2023，38(1)：214-217.

Tao L, Lai YY, Li L, et al. Differentiation and treatment of lung cancer based on pathogenesis theory of cancer toxin[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(1): 214-217.

[8] 翟韵怡，高静东. 养阴解毒法治疗肺癌的临床研究进展[J]. 中国医学创新，2024，21(18)：180-184.

Zhai YY, Gao JD. Clinical research progress in the treatment of lung cancer with nourishing Yin and detoxifying method[J]. Med Innov China, 2024, 21(18): 180-184.

[9] 王珊珊，郭 茗，朱 垚，等. 国医大师周仲瑛教授辨治肺癌经验[J]. 中华中医药杂志，2015，30(12)：4332-4335.

Wang SS, Guo M, Zhu Y, et al. TCM master ZHOU Zhong-Ying's experience in differentiating and treating lung cancer[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(12): 4332-4335.

[10] 林 亮，徐光星. 徐光星教授依主次病机从“燥”论治肺癌经验[J]. 浙江中医药大学学报，2023，47(8)：852-856，862.

Lin L, Xu GX. Professor XU guangxing's experience in treating lung cancer from the perspective of“dryness”Based on priorities pathogenesis[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2023, 47(8): 852-856, 862.

[11] 郑洪新. 中医基础理论专论[M]. 北京：中国中医药出版社，2016.

Zheng HX. Monograph on basic theory of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.

[12] 张 宁，刘树民，于栋华，等. 水通道蛋白与中医学水液代谢的相关性探索[J]. 时珍国医国药，2017，28(5)：1170-1172.

Zhang N, Liu SM, Yu DH, et al. Correlation between aquaporin and water-liquid metabolism in traditional Chinese medicine[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(5): 1170-1172.

[13] 崔荣兴. 阴虚津亏模型小鼠唾液腺水通道蛋白AQP1、AQP5的表达及意义[D]. 南京：南京中医药大学，2021.

Cui RX. Expression and significance of aquaporins AQP1 and AQP5 in salivary glands of mice with Yin-deficiency and fluid consumption[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.

[14] Yadav E, Yadav N, Hus A, et al. Aquaporins in lung health and disease: Emerging roles, regulation, and clinical implications[J]. Respir Med, 2020, 174: 106193.

[15] 柏正平，刘 雨，谭小宁，等. 金水六君煎及其拆方含药血清对A549细胞中黏蛋白MUC5AC及水通道蛋白AQP5表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(3)：320-325.

Bai ZP, Liu Y, Tan XN, et al. Effects of serum containing Jinshui Liujun decoction and its components on the expression of mucin MUC5AC and aquaporin AQP5 in A549 cell mucus hypersecretion model[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2019, 39(3): 320-325.

[16] 李 华. 肺癌的中医辨治体会[J]. 光明中医，2002，17(2)：20-22.

Li H. Experience of TCM differentiation and treatment of lung cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2002, 17(2): 20-22.

[17] 张 胤，李 忠，张 彤，等. 李忠教授基于“癌状态论”从复法大方论治肺癌的临证经验[J]. 中国医药导报，2025，22(12)：154-158.

Zhang Y, Li Z, Zhang T, et al. Professor Li Zhong's clinical experience in the treatment of lung cancer with complex and generous methods based on “cancer state theory”[J]. China Med Her, 2025, 22(12): 154-158.

[18] 刘丽坤，李宜放，王晞星. 肺癌的病机及治法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志，2004，10(5)：75-76，79.

Liu LK, Li YF, Wang XX. Exploration of the pathogenesis and therapeutic methods of lung cancer[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2004, 10(5): 75-76, 79.

[19] Laguna JC, García-Pardo M, Alessi J, et al. Geographic differences in lung cancer: focus on carcinogens, genetic predisposition, and molecular epidemiology[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241231260.

[20] Yoo J, Lee Y, Park Y, et al. Update in association between lung cancer and air pollution[J]. Tuberc Respir Dis, 2025, 88(2): 228-236.

[21] 宋凤丽,李 仝. 李佩文治疗原发性肺癌经验[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4637-4639.

Song FL, Li T. LI Pei-Wen's experience in the treatment of primary lung cancer[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(10): 4637-4639.

[22] 郑淑君,王辛秋,贾喜花,等. 国医大师晁恩祥辨治肺癌经验[J]. 中华中医药杂志,2022,37(7):3855-3857.

Zheng SJ, Wang XQ, Jia XH, et al. TCM master CHAO En-Xiang's experience in the treatment of lung cancer[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(7): 3855-3857.

[23] 孙雨昕,祝盼盼,卢梓铤,等. 国医大师洪广祥治疗肺癌晚期学术思想撷菁[J]. 中医药通报,2024,23(5):4-6,29.

Sun YX, Zhu PP, Lu ZT, et al. Summary of academic thoughts on the treatment of advanced lung cancer by great TCM master HONG Guangxiang[J]. Tradit Chin Med J, 2024, 23(5): 4-6, 29.

[24] 姚 彦,郭春霞,郭 莉,等. 北沙参对肺癌大鼠PI3K/Akt信号通路及免疫炎症反应的影响[J]. 现代生物医学进展,2023,23(11):2035-2039.

Yao Y, Guo CX, Guo L, et al. Effects of *Radix* glehniae on PI3K/Akt signal pathwayand immune inflammatory response in lung cancer rats[J]. Prog Mod Biomed, 2023, 23(11): 2035-2039.

[25] 王振飞,刘 丽,梁 琳,等. 北沙参抑制肺癌细胞迁移侵袭能力的研究[J]. 中医药通报,2018,17(3):62-64,72.

Wang ZF, Liu L, Liang L, et al. Inhibitory effect of *Radix* glehniae extract on the migration and invasion abilities of lung cancer cells[J]. Tradit Chin Med J, 2018, 17(3): 62-64, 72.

[26] 罗林明,覃 丽,詹济华,等. 百合总皂苷对肺癌细胞增殖、凋亡及侵袭转移的作用及其初步机制研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(22):4498-4505.

Luo LM, Qin L, Zhan JH, et al. Study on effects of total saponins from *Lilii Bulbus* on proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of lung cancer cells and its preliminary mechanism[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(22): 4498-4505.

[27] 王依蕾,洪 婷,曾海荣,等. 麦冬皂苷B促进细胞铁死亡抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖的机制[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(19):1983-1989.

Wang YL, Hong T, Zeng HR, et al. Mechanism of ophiopogonin B inhibiting the proliferation of non-small cell lung cancer A549 cells by promoting cell ferroptosis[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(19): 1983-1989.

[28] Chen MJ, Hu C, Guo YY, et al. Ophiopogonin B suppresses the metastasis and angiogenesis of A549 cells in vitro and in vivo by inhibiting the EphA2/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2018: 52(3): 115.

[29] Lee JH, Kim C, Lee SG, et al. Ophiopogonin D, a steroidal glycoside abrogates STAT3 signaling cascade and exhibits anti-cancer activity by causing GSH/GSSG imbalance in lung carcinoma[J]. Cancers, 2018, 10(11): 427.

[30] 臧海洋,杨君伶,陈秋峰,等. 山麦冬皂苷B调节DAMPs释放诱导免疫源性细胞死亡的抗肿瘤机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(11):150-153,2-4.

Zang HY, Yang JL, Chen QF, et al. Antitumor effect of spicatoside B based on regulating DAMPs release to induce immunogenic cell death [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(11): 150-153, 2-4.

[31] Sheng HX, Lv W, Zhu LH, et al. Liriopesides B induces apoptosis and cell cycle arrest in human non-small cell lung cancer cells[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3): 1039-1050.

[32] Li HY, Sun L, de Carvalho EL, et al. DT-13, a saponin monomer of dwarf lilyturf *Tuber*, induces autophagy and potentiates anti-cancer effect of nutrient deprivation[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 781: 164-172.

[33] 张金萍,葛基春,李强明,等. 霍山石斛多糖对Lewis肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用[J]. 现代食品科技,2023,39(7):7-15.

Zhang JP, Ge JC, Li QM, et al. The inhibitory effects of *Dendrobium huoshanense* polysaccharides on tumor growth in lewis lung carcinoma-bearing mice[J]. Mod Food Sci Technol, 2023, 39(7): 7-15.

[34] 刘 杰,刘绍欢,陈岩勤,等. 基于糖酵解的金钗石斛乙醇提取物抗肺癌的药理机制研究[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(9):566-572.

Liu J, Liu SH, Chen YQ, et al. Pharmacological mechanism of anti-lung cancer of *Dendrobium nobile* ethanol extract through glycolysis[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2022, 41(9): 566-572.

[35] Chang TM, Chi MC, Chiang YC, et al. Promotion of ROS-mediated apoptosis, G2/M arrest, and autophagy by naringenin in non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(3): 1093-1109.

[36] 庞 晨,张锡流,张秀玲,等. 鲜铁皮石斛对肺腺癌裸鼠移植瘤中自噬及抑癌基因表达的影响[J]. 医药导报,2021,40(2):163-169.

Pang C, Zhang XL, Zhang XL, et al. Effect of fresh *Dendrobium officinalis* on the expression of autophagy and tumor suppressor gene in lung transplanted tumor tissues in nude mice[J]. Her Med, 2021, 40(2): 163-169.

[37] 林岳岩,张秀玲,韦 明,等. 鲜铁皮石斛对肺腺癌A549细胞的作用及其可能机制[J]. 广西医学,2022,44(22):2645-2648,2683.

Lin YY, Zhang XL, Wei M, et al. Effect of fresh *Dendrobium candidum* on pulmonary adenocarcinoma A 549 cells and its possible mechanism [J]. Guangxi Med J, 2022, 44(22): 2645-2648, 2683.

[38] 肖 岚,彭 壮,易 健,等. 玉竹多糖抗肺癌肿瘤活性及其机制研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(10):2368-2372.

Xiao L, Peng Z, Yi J, et al. Study on anti-lung tumor activity and mechanisms of *Polygonatum* polysaccharide[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(10): 2368-2372.

[39] 梁亚男,姜婉茹,常文惠,等. 玉竹多酚成分及其对二氧化硅诱导的A549细胞损伤的保护作用研究[J]. 沈阳药科大学学报,2023,40(3):300-308,349.

Liang YN, Jiang WR, Chang WH, et al. The polyphenol constituents of *Polygonatum odoratum* and their cytoprotective activities against SiO_2-induced A549 cells damage[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2023, 40(3): 300-308, 349.

[40] 丁淑敏. 墨旱莲防治肺癌物质基础组分结构研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.

Ding SM. Study on material basis of *Eclipta prostrata* L. in the prevention and treatment of lung cancer based on component structure theory [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2014.

[41] Han J, Lv W, Sheng HX, et al. Ecliptasaponin A induces apoptosis through the activation of ASK1/JNK pathway and autophagy in human lung cancer cells[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 539.

[42] 余娅娅,朱燕娟,肖真真,等. 知母、干姜对PI3K/AKT通路异常激活介导的非小细胞肺癌吉非替尼耐药的影响及机制研究[J]. 中药

新药与临床药理,2023,34(11):1525-1533.
Yu YY, Zhu YJ, Xiao ZZ, et al. Effect and mechanism study of anemarrhenae rhizoma and zingiberis rhizoma recens on gefitinib resistance in non-small cell lung cancer mediated by abnormal activation of PI3K/AKT pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(11): 1525-1533.
[43] 张慧琼,李刚敏,陈俊仁,等. 西洋参总皂苷联合顺铂对Luc-A549肺癌小鼠瘤体生长的影响[J]. 中药药理与临床,2021,37(3):50-55.
Zhang HQ, Li GM, Chen JR, et al. Effect of total saponins in panacis quinquefolii *Radix* combined with cisplatin on tumor growth in mice bearing luc-A549 cells[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(3):50-55.
[44] Wang Y, Yang SY, Pan YN, et al. Influences of Shashen Maidong decoction (沙参麦冬汤)-containing serum combined with cisplatin on expressions of E-cadherin and snail inlung adenocarcinoma A549 cells [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(8): 62-65, 7.
王 莹,杨斯洋,潘一诺,等. 沙参麦冬汤含药血清联合顺铂对A549细胞E-cadherin和Snail的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(8):62-65,7.
[45] 刘亚琪,郭明星,甘盼盼,等. 基于GLUT1/HK2代谢轴探讨沙参麦冬汤含药血清对人非小细胞肺癌A549细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡的影响[J]. 中药药理与临床,2025,41(9):15-20.
Liu YQ, Guo MX, Gan PP, et al. Effects of Shashen(沙参) Maidong(麦冬) decoction-containing serum on proliferation, invasion, migration, and apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells based on GLUT1/HK2 metabolic axis[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(9):15-20.
[46] 余 霖,王瑶瑶,刘丽敏,等. 沙参麦冬汤调控JAK2/STAT3信号通路对Lewis肺癌模型小鼠化疗增效机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,32(5):1-10.
Yu L, Wang YY, Liu LM, et al. Shashen Maidong Tang enhances efficacy of chemotherapy in mouse model of lewis lung cancer by modulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2026, 32(5):1-10.
[47] Zhou J, Liu Z G, Tan J L. Mechanism of Baihe Gujin Decoction in the treatment ofnon-small cell lung cancer. J Hunan Normal Univ, 2021, 18(2):8-12.
[48] Zhao SH, Wang WH, Liang YC, et al. Research progress of Baihe Gujin decoction in the treatment of lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2024, 16:347-359.
[49] 孙莎莎,谢美萍,孙玉侠,等. 基于ATF2和JAK2/STAT3信号通路研究麦门冬汤合千金苇茎汤联合顺铂对Lewis肺癌小鼠的抑瘤作用[J]. 中药材,2023,46(7):1753-1759.
Sun SS, Xie MP, Sun YX, et al. Effect of Maimendong decoction and Qianjinweijing decoction combined with cisplatin on tumor inhibition of mice with lewis lung cancer based on ATF2 and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(7):1753-1759.
[50] 刘莲芳,卢子涵,胡 霞,等. 益气养阴解毒方对Lewis肺癌小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. 南京中医药大学学报,2025,41(1):95-101.
Liu LF, Lu ZH, Hu X, et al. Immunoregulation and antitumor effect of Yiqi Yangyin Jiedu recipe on lewis lung cancer mice[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, 41(1):95-101.
[51] 姜 怡,蔡雨晴,张 朋,等. 益气养阴解毒方及黄芪甲苷体外对CTLA-4介导的肺癌免疫逃逸的影响[J]. 中成药,2021(8):2173-2177.
Jiang Y, Cai YQ, Zhang P, et al. Effects of Yiqi Yangyin Jiedu recipe and Astragaloside IV on immune escape of lung cancer mediated by CTLA-4 *in vitro* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021(8):2173-2177.
[52] 胡 霞,潘迎英,周勤峰,等. 益气养阴解毒方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 贵州中医药大学学报,2022,44(4):32-37.
Hu X, Pan YY, Zhou QF, et al. Clinical observation of Yiqi Yangyin Jiedu recipe combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. J Guizhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 44(4):32-37.
[53] 焦安男,吴 欢,朱 洁,等. 芪玉三龙汤通过PD-1信号通路增强Th1免疫反应抑制肺癌转移[J]. 安徽医科大学学报,2022,57(11):1718-1724.
Jiao AN, Wu H, Zhu J, et al. Qiyu Sanlong Decoction enhances Th1 immune response through PD-1 signaling pathway and inhibits metastasis of lung cancer[J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(11):1718-1724.
[54] 高雅婷,王心恒,王小乐,等. 芪玉三龙汤调节mTOR/Beclin1/LC3信号轴相关分子的表达诱导肺癌A549细胞自噬[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):98-104.
Gao YT, Wang XH, Wang XL, et al. Effect of qiyu sanlong decoction in inducing autophagy of A549 cells by regulating molecular expression related to signal axis of mTOR-Beclin1-LC3[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(1):98-104.
[55] 徐维升,焦安男,顾经华,等. 芪玉三龙汤通过PTEN通路诱导M2/M1巨噬细胞极化改善小鼠非小细胞肺癌肿瘤免疫微环境的机制研究[J]. 药物评价研究,2025,48(4):820-832.
Xu WS, Jiao AN, Gu JH, et al. Mechanism of Qiyu Sanlong Decoction inducing M2/M1 macrophage polarization to improve the immune microenvironment of non-small cell lung cancer in mice through PTEN pathway [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(4):820-832.
[56] Xie YG, Lu YL, Hu B, et al. Action mechanism of Shiquan Yuzhen Tang(十全育真汤)in the treatment of non-small cell lung cancer based on network pharmacology[J]. J Gansu Univ Chin Med, 2021, 38(5):37-43.
谢雅革,卢艳琳,胡 兵,等. 基于网络药理学研究十全育真汤治疗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(5):37-43.
[57] 谢雅革. 十全育真汤治疗非小细胞肺癌作用及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
Xie YG. The effects and mechanism of Shiquan yuzhen decoction on non-small cell lung cancer[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
[58] 吴凤美,于忠和,张秀良,等. 十全育真汤对肺腺癌化疗患者免疫功能及凝血功能的影响[J]. 内蒙古中医药,2023,42(6):22-23.
Wu FM, Yu ZH, Zhang XL, et al. Effect of Shiquan Yuzhen decoction on immune function and coagulation function of lung adenocarcinoma patients undergoing chemotherapy[J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2023, 42(6):22-23.
[59] 柏正平,刘 雨,谭小宁,等. 金水六君煎及其拆方含药血清对A549细胞中黏蛋白MUC5AC及水通道蛋白AQP5表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(3):320-325.

Bai ZP, Liu Y, Tan XN, et al. Effects of serum containing Jinshui Liujun decoction and its components on the expression of mucin MUC5AC and aquaporin AQP5 in A549 cell mucus hypersecretion model[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2019, 39(3): 320-325.

[60] 徐文聃, 戴世杰, 李哲明, 等. 六味地黄丸对肾阴虚大鼠肺肾组织水通道蛋白1表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1242-1245.

Xu WD, Dai SJ, Li ZM, et al. Effects of Liuwei Dihuang Wan on AQP1 expression of lung and kidney in kidney-Yin deficiency model rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(4): 1242-1245.

[61] 张天宇. 养阴清肺汤加味调节SMPP小鼠气血屏障的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

Zhang TY. Mechanism of Modified Yangyin Qingfei Tang in regulating the blood-Air barrier in mice with Severe Mycoplasma Pneumoniae (SMPP)[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.

[62] 王志旺, 刘雪枫, 程小丽, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠的平喘作用及肺组织中水通道蛋白5表达的影响[J]. 华西药学杂志, 2016, 31(3): 235-238.

Wang ZW, Liu XF, Cheng XL, et al. Effects of Angelicae sinensis *Radix* on anti-asthma and the expression of aquaporin-5 in the lung tissue of asthmatic mice with Yin deficiency syndrome[J]. West China J Pharm Sci, 2016, 31(3): 235-238.

[63] Xiong MY, Li CL, Wang WD, et al. Protein structure and modification of aquaporins[M]//Aquaporins. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023: 15-38.

[64] Bhattacharjee A, Jana A, Bhattacharjee S, et al. The role of Aquaporins in tumorigenesis: implications for therapeutic development[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 106.

[65] Wagner K, Unger L, Salman MM, et al. Signaling mechanisms and pharmacological modulators governing diverse aquaporin functions in human health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1388.

[66] Moon CS, Moon D, Kang SK. Aquaporins in cancer biology[J]. Front Oncol, 2022, 12: 782829.

[67] 李秋静, 姜青梅, 张 梅, 等. 肺腺癌组织中水通道蛋白1高表达对患者康复和预后指导[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(6): 763-766.

Li QJ, Jiang QM, Zhang M, et al. High expression of aquaporin 1 in lung adenocarcinoma tissue as a guide to patient recovery and prognosis[J]. China J Emerg Resusc Disaster Med, 2022, 17(6): 763-766.

[68] 马亚文, Bingling Xu, 刘丽华. 水通道蛋白1与非小细胞肺癌的相关性研究[J]. 医学信息, 2022(6): 73-76.

Ma YW, Bingling X, Liu LH. Study on the correlation between AQP1 and non-small cell lung cancer[J]. J Med Inf, 2022(6): 73-76.

[69] 王会峰, 董 辉, 吴媛媛, 等. 过表达水通道蛋白1(AQP1)促进A549人肺腺癌细胞的增殖并抑制β联蛋白(β-catenin)磷酸化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(5): 413-418.

Wang HF, Dong H, Wu YY, et al. Over-expression of aquaporin 1 (AQP1) promotes cell proliferation and inhibits β-catenin phosphorylation in human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2020, 36(5): 413-418.

[70] Ji YN, Liao XM, Jiang Y, et al. Aquaporin 1 knockdown inhibits triple-negative breast cancer cell proliferation and invasion *in vitro* and *in vivo*[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 437.

[71] 危 敏, 余海浪, 孙 鹏, 等. AQP1通过Wnt通路促进乳腺癌MCF-7细胞增殖、迁移与侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(7): 1152-1159.

Wei M, Yu HL, Sun P, et al. AQP1 promotes proliferation, migration and invasion of breast cancer MCF-7 cells through Wnt pathway[J]. J Mod Oncol, 2022, 30(7): 1152-1159.

[72] 王雅玮. AQP3介导活性氧跨膜转运调控肺腺癌细胞自噬的分子机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.

Wang YW. The mechanism study of AQP3-mediated ROS transmembrane transportation regulating lung adenocarcinoma autophagy[D]. Shenyang: China Medical University, 2022. [73]LiuC, LiuL, ZhangY, et al. Molecular mechanism of AQP3 in regulating differentiation and apoptosis of lung cancer stem cells through Wnt/GSK-3β/β-Catenin pathway.J BUON, 2020, 25(4): 1714-1720.

[74] Wu XH, Wu GZ, Zhang HZ, et al. MiR-196b promotes the invasion and migration of lung adenocarcinoma cells by targeting AQP4[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 1533033820985868.

[75] 张 琦, 周永春, 洪文娟, 等. 水通道蛋白AQP4对肺癌细胞增殖的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(11): 2885-2889.

Zhang Q, Zhou YC, Hong WJ, et al. Effect of aquaporin-4(AQP4) on proliferation of lung cancer cells[J]. Genom Appl Biol, 2016, 35(11): 2885-2889.

[76] 周永春, 张 琦, 陈琬玲, 等. 水通道蛋白4对肺癌细胞A549迁移能力的影响及其作用机制研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(12): 55-58.

Zhou YC, Zhang Q, Chen WL, et al. Impact of aquaporin 4 on migration of lung cancer A549 cells and the mechanism[J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis, 2016, 24(12): 55-58.

[77] 李英彬, 孙圣荣. 水通道蛋白4在乳腺癌细胞侵袭转移中的作用[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(1): 54-57.

Li YB, Sun SR. Effect of aquaporin AQP4 in invasion and metastasis of breast cancer cells[J]. J Clin Surg, 2020, 28(1): 54-57.

[78] 李英彬, 孙圣荣. 水通道蛋白AQP4对乳腺癌细胞增殖的影响及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 943-946.

Li YB, Sun SR. Effect and mechanism of aquaporin AQP4 on proliferation of breast cancer cells[J]. J Mod Oncol, 2019, 27(6): 943-946.

[79] 盛 旺, 吕晓君, 安汉祥. 肺癌组织中水通道蛋白的表达及其与上皮-间质转化的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 362-363.

Sheng W, Lv XJ, An HX. Expression of aquaporin in lung cancer and its correlation with epithelial-mesenchymal transition[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(2): 362-363.

[80] Elkhider A, Wang B, Ouyang X, et al. Aquaporin 5 promotes tumor migration and angiogenesis in non-small cell lung cancer cell line H1299[J]. Oncol Lett, 2020: 19(3): 1665-1672.

[81] Jaskiewicz L, Romaszko-Wojtowicz A, Doboszynska A, et al. The role of aquaporin 5 (AQP5) in lung adenocarcinoma: a review article [J]. Cells, 2023, 12(3): 468.

[82] Parveen S, Fatma M, Mir S, et al. JAK-STAT signaling in autoimmunity and cancer[J]. ImmunoTargets Ther, 2025, 14: 523-554.

(收稿: 2026-03-26; 修回: 2026-06-01; 录用: 2026-06-03)

(责任编辑: 周一青)

本文引用格式:

韩微微, 聂鹏, 陈丽梅, 等. 基于水通道蛋白探讨滋阴中药防治肺癌的潜在机制及展望[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-10.