

中医药调控 Hedgehog 信号通路抗消化道肿瘤的研究进展

刘一帆¹, 王成志², 席作武^{3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450002

3. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 河南 郑州 450002

摘要: 消化道肿瘤 (GT) 主要包括食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等, 发病率和死亡率均处于较高水平, 严重威胁人类健康。刺猬 (Hedgehog) 信号通路的异常激活参与 GT 的发生发展、侵袭转移以及免疫逃逸过程, 是重要的抗肿瘤靶点。中医药具备多成分、多靶点的优势, 在 GT 防治中展现出重要潜力。目前已有大量基础研究证实, 熊果酸、毛兰素、野黄芩苷等中药活性成分, 薏苡仁油、半枝莲乙醇提取物等中药提取物, 片仔癀、肠复康胶囊、白头翁汤等中药复方可通过调控 Hedgehog 及其相关信号通路, 进而影响肿瘤细胞凋亡、增殖迁移和侵袭、细胞周期、上皮-间质转化、肿瘤干细胞活性、血管生成、肿瘤免疫微环境等生物学过程, 共同发挥抗 GT 作用。系统梳理中医药调控 Hedgehog 通路抗 GT 的研究进展, 剖析现有研究局限, 提出后续可结合多组学、纳米递送技术, 开展高质量临床研究, 阐释复方配伍的科学内涵, 以期中医药靶向 Hedgehog 通路治疗 GT 的机制挖掘、新药研发及临床实践提供参考。

关键词: Hedgehog 信号通路; 消化道肿瘤; 熊果酸; 毛兰素; 片仔癀; 肠复康胶囊; 细胞凋亡; 上皮-间质转化; 肿瘤干细胞; 机制研究

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)10-3753-18

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.029

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of gastrointestinal tumors by regulating Hedgehog signaling pathway

LIU Yifan¹, WANG Chengzhi², XI Zuowu³

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

3. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

Abstract: Gastrointestinal tumors (GT), including esophageal cancer, gastric cancer, liver cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer, have high incidence and mortality rates, posing a serious threat to human health. Aberrant activation of the Hedgehog signaling pathway is involved in the initiation, progression, invasion, metastasis, and immune evasion of GT, making it an important anti-tumor target. Traditional Chinese medicine (TCM) offers advantages such as multiple components and multi-target effects, demonstrating significant potential in the prevention and treatment of GT. Numerous basic studies have confirmed that active TCM ingredients—such as ursolic acid, maolanin, and baicalin—as well as extracts like *Coicis Semen* oil and *Scutellaria barbata* ethanol extract, and TCM formulas including Pien Tze Huang, Changfukang Capsules, and Baitouweng Decoction—can modulate the Hedgehog pathway and its related signaling cascades, thereby influencing various biological processes including tumor cell apoptosis, proliferation, migration, invasion, cell cycle regulation, epithelial-mesenchymal transition, stem cell activity, angiogenesis, and the tumor immune microenvironment, collectively exerting anti-GT effects. This review systematically summarizes current research on TCM's regulation

收稿日期: 2026-01-22

基金项目: 国家中医药管理局“张仲景经方合方的临床应用及其作用机制研究项目”(GZY-KJS-2022-041); 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) 项目 (232102310280); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才项目 (豫卫中医函[2021]8 号); 河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZY2071); 河南省卫生健康委员会国家中医临床研究基地项目 (2021JDZX2003)

作者简介: 刘一帆 (1998—), 博士研究生, 主要从事中医药防治肛肠病的研究。E-mail: a756840@126.com

***通信作者:** 席作武 (1964—), 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药防治肛肠病的研究。E-mail: xizuowu@126.com

of the Hedgehog pathway in combating GT, analyzes existing limitations, and proposes future directions, including integrating multi-omics approaches and nanodelivery technologies, conducting high-quality clinical trials, and elucidating the scientific basis of formula synergies. These efforts aim to provide insights for uncovering mechanisms, developing novel therapeutics, and advancing clinical applications of TCM targeting the Hedgehog pathway in GT treatment.

Key words: Hedgehog signaling pathway; gastrointestinal tumors; ursolic acid; maolanin; Pien Tze Huang; Changfukang Capsules; apoptosis; epithelial-mesenchymal transition (EMT); cancer stem cells; mechanism research

消化道肿瘤 (GT) 指发生于食管、胃、肝、胰腺及结直肠等器官的恶性肿瘤, 其全球发病率与死亡率始终处于高位, 已构成重大公共卫生挑战^[1]。当前临床治疗以外科手术为核心, 结合化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等多学科综合方案开展干预, 但仍存在不良反应大、患者易出现恶病质、复发率与转移率高等困境, 临床亟需研发新型高效的治疗策略。刺猬 (Hedgehog) 信号通路在 GT 的发生、肿瘤干细胞 (SCS) 稳态维持、侵袭转移及免疫逃逸过程中起核心调控作用^[2], 也是极具临床转化前景的靶向干预靶点。然而, 现有靶向 Hedgehog 通路的合成药物在临床应用中存在 2 大困境: 一是仅部分患者有效, 且易出现获得性耐药; 二是仅阻断 Hedgehog 通路可诱发肿瘤代谢重编程, 或激活补偿通路, 削弱单药疗效。由此可见, 单纯抑制 Hedgehog 通路难以达到理想治疗效果, 需要探索靶点、多模态的调控策略。中医药具有多成分、多靶点、整体调节的天然属性, 在改善肿瘤患者临床症状、增效减毒、延缓肿瘤耐药、调节肿瘤微环境等方面展现出独特价值^[3]。本文系统梳理中药活性成分、中药提取物、中药复方通过干预 Hedgehog 信号通路干预 GT 的研究进展, 旨在为中医药抗肿瘤机制的现代化阐释及中西医结合抗肿瘤治疗的创新发展提供理论参考与研究思路。

1 Hedgehog 信号通路概述

Hedgehog 信号通路是胚胎发育过程中高度保守的形态发生素调控通路, 在细胞定向分化、组织模式形成以及器官中发挥关键作用。在成年组织中该通路通常处于静默状态, 主要参与干细胞稳态维持与组织损伤修复调控, 在胚胎组织构建、胚后组织再生和肿瘤发生发展中起关键作用^[4]。

该通路的经典传导模式核心在于 Hedgehog 配体与跨膜受体 Patched-1 (PTCH1) 的结合, 哺乳动物 Hedgehog 包含音猬因子 (SHH)、沙漠刺猬因子 (DHH) 和印度刺猬因子 (IHH) 3 个配体^[5]。通路未激活时, PTCH1 抑制平滑化蛋白 (SMO) 活性,

继而促使蛋白激酶 A (PKA)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)、酪蛋白激酶 1 (CK1) 等激酶可介导下游转录因子胶质瘤相关癌基因同源蛋白 (GLI1/2/3) 发生磷酸化, 经蛋白酶体剪切降解为转录抑制亚型, 抑制靶基因转录^[6]。通路激活状态下, Hedgehog 配体与 PTCH1 结合, 解除 PTCH1 对 SMO 的抑制, 促使 SMO 向初级纤毛发生转位^[7], 阻止 GLI 蛋白的磷酸化与降解; GLI 以全长激活形式进入细胞核, 启动细胞增殖、存活、血管生成等相关靶基因的转录表达^[8]。近年来研究证实, Hedgehog 信号还以非经典模式发挥作用, 其核心特征为不依赖 PTCH1/SMO/GLI 的完整级联反应, 主要分为 3 类: I 型, PTCH 介导的信号转导; II 型, SMO 介导的信号转导; III 型, GLI 介导的 Hedgehog 信号转导。

Hedgehog 信号通路模式见图 1。

2 Hedgehog 信号通路与 GT

Hedgehog 信号通路可通过调控细胞凋亡、增殖、迁移侵袭、细胞周期、上皮-间质转化 (EMT)、CSC 特性、血管生成以及肿瘤免疫微环境等机制, 影响 GT 的发生、发展与耐药过程。因此, 调控该信号通路对 GT 机制研究与靶向治疗具有重要意义。

2.1 调控细胞凋亡

细胞凋亡即程序性细胞死亡, 是基因精密调控的细胞主动消亡过程, 在生物体发育、组织稳态维持及免疫调节中发挥关键作用^[9]。细胞凋亡通过内源性 (线粒体) 和外源性 (死亡受体) 2 大核心通路执行, 最终激活天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 级联反应, 导致染色质凝集、细胞皱缩等特征性形态学改变, 实现异常细胞的有序清除。正常生理情况下, 消化道上皮细胞通过程序性死亡维持稳态并清除脱氧核糖核酸 (DNA) 损伤细胞, 此过程主要由抑癌基因 (*p53*) 和 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白家族精密调控^[10]。在 GT 微环境中, 肿瘤蛋白 53 (TP53) 突变、抗凋亡蛋白异常高表达、凋亡抑制因子 (IAP) 家族蛋白 (如 Survivin) 上调, 共同介导肿瘤细胞凋亡逃逸, 使异常细胞

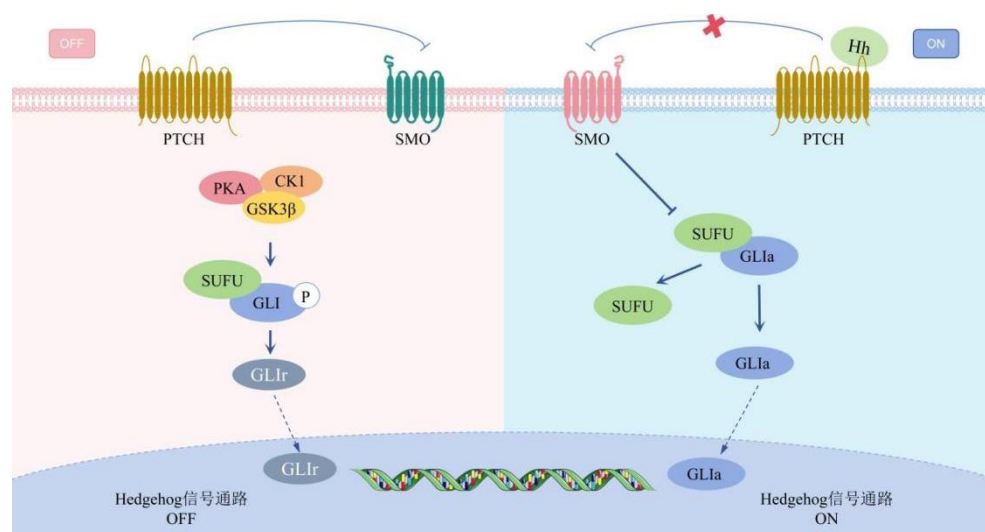


图 1 Hedgehog 信号通路

Fig. 1 Hedgehog signaling pathway

得以存活、累积,并产生放化疗抵抗,加速肿瘤恶性进展^[11]。研究显示,细胞凋亡调控失衡与胃肠道肿瘤等疾病的发生发展直接相关^[12]。Hedgehog 信号通路通过转录水平上调 Bcl-2 等关键抗凋亡蛋白,为 GT 细胞提供强大的生存信号,直接促进凋亡逃逸。因此,靶向 Hedgehog 通路可通过下调抗凋亡蛋白表达,恢复肿瘤细胞对凋亡的敏感性,与促凋亡疗法形成显著协同抗肿瘤效应^[13-15]。

2.2 调控细胞增殖、迁移和侵袭

细胞增殖、迁移与侵袭是细胞动态行为的核心表型。细胞增殖是生物体生长与组织修复的基础,其启动与进程受到生长因子受体信号通路、转录因子网络及表观遗传调控等多层次信号的精密协调。细胞迁移则是一个整合细胞感知微环境信号、重塑极性与运动能力的复杂动态过程^[16]。而细胞侵袭是迁移的恶性进阶,肿瘤细胞可通过分泌基质金属蛋白酶(MMP)等蛋白酶降解细胞外基质、突破基底膜生理屏障,最终实现局部浸润与远处转移,该过程受肿瘤微环境力学及生化信号的共同调控^[17-18]。在 GT 中,细胞失控增殖、局部迁移及侵袭转移是驱动肿瘤恶性进展的连续性关键事件。Hedgehog 通路作为核心调控通路,可通过上调 Cyclin 促进肿瘤细胞异常增殖,诱导 EMT 增强迁移,同时激活 MMPs 表达驱动细胞侵袭,同时重塑肿瘤微环境,共同推动肿瘤进展。因此,靶向干预 Hedgehog 信号通路可同时抑制肿瘤增殖、迁移、侵袭多重恶性表型,是 GT 综合靶向治疗的潜在有效策略^[19-20]。

2.3 调控细胞周期

细胞周期是细胞完成一次完整分裂增殖的规律性循环过程,是细胞增殖的生物学基础。包括 G₁ 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)、G₂(DNA 合成后期)和 M 期(有丝分裂期)。该进程由细胞周期蛋白与细胞周期蛋白依赖性激酶形成的复合物驱动,并受细胞周期检查点严密监控^[21]。关键的检查点(如 G₁/S 期、G₂/M 期)可确保 DNA 复制保真性与染色体分离准确性,若检测到 DNA 损伤,则通过阻滞周期进程、启动修复或诱导凋亡以维持基因组稳定。当 Cyclin D1、Cyclin E 等细胞周期蛋白过表达时,会打破细胞周期检查点调控平衡,促使细胞周期失控导致无限增殖,最终驱动肿瘤发生、恶性演进及治疗耐药^[22-23]。Hedgehog 信号通路是驱动细胞周期进程的关键上游信号分子,在 GT 中,异常激活的 Hedgehog 通路通过直接转录上调 Cyclin D1、Cyclin E、c-Myc 等关键周期正向调控因子,强力推动细胞从 G₁ 期向 S 期转换,推动细胞持续异常增殖。通过抑制 Hedgehog 通路阻滞细胞周期,对于抗 GT 具有重要意义^[24-25]。

2.4 抑制 EMT

EMT 是极化的上皮细胞失去细胞间连接和顶端-基底极性,获得间质细胞表型和功能的过程。其核心特征为 E-钙黏蛋白(E-cadherin)等上皮标志物表达下调,N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)等间质标志物表达上调,同时伴随细胞骨架重塑、运动能力增强。EMT 受核心转录因子家

族的精密调控,该过程在胚胎发育、组织修复及病理纤维化过程受转化生长因子- β (TGF- β)、Wnt、Hedgehog 等多种信号通路整合调控^[26]。EMT 是驱动 GT 恶性进展的关键机制,在胃癌、结直肠癌、胰腺癌、胆管癌等多种 GT 中,EMT 异常激活与肿瘤高转移潜能、不良预后密切相关^[27-28]。Hedgehog 信号通路是 EMT 激活的关键上游诱导通路,可通过激活下游转录信号启动 EMT 程序,重塑肿瘤细胞恶性表型。靶向抑制 Hedgehog 通路可有效阻断 EMT 进程、逆转肿瘤间质表型,显著降低 GT 的侵袭与转移能力,为抑制肿瘤进展、克服转移耐药提供新的治疗靶点^[29]。

2.5 调控 CSC

CSC 是肿瘤组织中具有自我更新、多向分化、高致瘤性及耐药性的特殊细胞亚群,其干性维持受 Hedgehog、Wnt、Notch 等关键信号通路及特定转录因子网络精密调控^[30,31]。在 GT 中,CSC 被认为是肿瘤发生、异质性维持、侵袭转移及治疗抵抗的生物学根源。CSC 常富集于特定的微环境龛中,通过维持静息状态、增强 DNA 损伤修复及高表达药物外排蛋白等机制,逃逸临床治疗干预,导致肿瘤复发与进展^[32]。Hedgehog 信号通路是维持 CSC 干性的核心调节网络,其异常激活可直接调控八聚体结合转录因子 4 (OCT-4)、性别决定相关基因簇 2 (SOX2)、Nanog 同源框 (NANOG) 等干性相关转录因子表达,促进 CSC 自我更新并抑制其定向分化。同时,Hedgehog 通路可通过旁分泌效应重塑肿瘤微环境,构建利于 CSC 存活的生态位,间接维持干细胞生态位。因此,靶向 Hedgehog 通路可从根本上抑制 CSC 干性、清除 CSC,有效改善 GT 复发与耐药问题^[33]。

2.6 调控肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤恶性增殖的必备条件,指肿瘤通过诱导新生血管形成以满足其快速生长所需营养和氧气的过程。该过程主要涉及内皮细胞增殖、迁移、管腔结构形成及血管网络重塑等一系列步骤,核心受 VEGF 家族促血管生成因子调控^[34-35]。在 GT 中,异常活跃的血管生成不仅是肿瘤增殖的支撑条件,更与侵袭深度、转移风险及不良预后直接相关。丰富的肿瘤血管网络为癌细胞进入循环系统提供了通道,并形成免疫抑制性微环境。抗血管生成治疗已成为晚期 GT 的重要策略^[36-37]。Hedgehog 通路通过直接上调 VEGF 等促血管生成

因子,激活血管内皮细胞增殖活化;还可以通过旁分泌方式激活肿瘤微环境中间质细胞,间接促进血管新生。同时,Hedgehog 信号可促进内皮前体细胞招募、促进新生血管成熟,形成功能性的肿瘤血管网络。因此,抑制 Hedgehog 通路可有效阻滞肿瘤血管生成,与临床抗血管生成药物发挥协同增效作用,优化 GT 抗血管治疗效果^[38]。

2.7 调控免疫微环境

肿瘤免疫微环境是由肿瘤组织周围免疫细胞、基质细胞、细胞因子及代谢物质共同组成的复杂动态微环境^[39-40]。该微环境常呈现明显免疫抑制状态,表现为调节性 T 细胞、M2 型巨噬细胞等抑制性细胞大量富集,效应免疫细胞功能受抑,促使肿瘤发生免疫逃逸,推动肿瘤增殖与转移^[41]。Hedgehog 信号通路的异常激活能够显著重塑肿瘤免疫微环境,可诱导巨噬细胞向 M2 型极化^[42-43],减少细胞毒性 T 细胞浸润,上调免疫检查点分子表达,加重免疫抑制状态,进而诱发抗肿瘤治疗耐药^[44]。胃癌、结直肠癌等 GT 普遍存在 Hedgehog 通路异常激活介导的“冷肿瘤”表型,显著削弱免疫治疗疗效。因此,靶向调控 Hedgehog 信号通路、重塑肿瘤免疫微环境,逆转免疫抑制状态,已成为 GT 靶向免疫联合治疗的重要研究方向^[38]。

3 中医药调控 Hedgehog 信号通路抗 GT 的作用机制

3.1 中药活性成分

3.1.1 萜类

萜类化合物作为植物来源的重要活性成分,在抗 GT 领域展现出独特优势。熊果酸、冬凌草甲素、蓝萼甲素、二氢丹参酮及环烯醚萜类化合物梓醇等,虽结构各异,却均能通过干预 Hedgehog/SHH-GLI1 信号轴及其上下游效应分子,作用于结直肠癌、胃癌及肝癌等多种 GT,发挥诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤增殖、迁移与侵袭的作用,同时部分成分还可逆转化疗耐药。

熊果酸作为三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性^[45]。其可通过靶向调控 Hedgehog 信号通路发挥抗结直肠癌作用,具体可上调 SUFU 表达,下调 SHH、GLI1、PTCH1、SMO 等通路分子的激活,进而上调促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,诱导 SW480 细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[46];另有研究证实,熊果酸可通过激活

SUFU、抑制 GLI1、SHH、c-Myc 表达, 阻滞 Hedgehog 信号通路, 从而抑制 HCT-116^{hSMO} 细胞增殖和迁移^[47]。冬凌草甲素是典型的二萜类化合物, 可通过调控肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭和转移及逆转化疗耐药等多机制发挥抗肿瘤作用^[48]。在结直肠癌研究中, 冬凌草甲素可下调 SHH、SMO、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路异常激活, 通过上调 cleaved Caspase-3 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导 SW1116 结直肠癌细胞凋亡^[49]。在耐药肝癌模型中, 冬凌草甲素联合索拉非尼可降低 Bel-7402/SR 细胞中 SHH、PTCH1、SMO、GLI1 表达, 阻断异常激活的 Hedgehog 信号通路, 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期进程, 进而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭, 逆转肿瘤靶向耐药^[50]。蓝萼甲素作为天然二萜类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤等多种药理活性^[51]。其可通过降低 SHH、GLI1 表达, 抑制 SHH/GLI1 信号通路, 上调促凋亡蛋白 Bax 表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 诱导细胞凋亡; 同时可下调耐药相关蛋白抑制 P-gp、MRP1 表达, 逆转细胞耐药, 并通过降低增殖标志物蛋白 Ki67 (Ki67) 表达, 抑制胃癌 MGC-803/奥沙利铂 (OXA) 耐药细胞株的增殖^[52]。二氢丹参酮是丹参中的特征性二萜类化合物, 可通过多途径干预肿瘤细胞的生长和扩散, 阻断肿瘤发展^[53]。在胃癌研究中, 二氢丹参酮可上调 HHIP 表达、下调 GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路异常激活; 同时可下调 MMP2、MMP9 表达, 显著抑制胃癌 SGC7901 细胞增殖、迁移和侵袭^[54]。梓醇为地黄中重要的环烯醚萜类成分, 抗肿瘤活性明确^[55]。其可降低 SHH、GLI1、PTCH1 表达, 抑制 SHH/GLI1 信号通路, 下调 Snail、vimentin、SMO、Ki67 表达, 协同促进肿瘤细胞凋亡, 显著抑制 BEL-7402/Tax 细胞增殖与侵袭, 同时可有效逆转细胞化疗耐药性^[56]。

3.1.2 黄酮类 黄酮类化合物是天然产物抗肿瘤研究中的重要组成部分, 黄芩苷、野黄芩苷、淫羊藿素、光甘草定、芹菜素及千层纸素 A 等代表性成分, 均可通过干预 Hedgehog 信号通路及其上下游效应分子, 对结直肠癌、肝癌、胰腺癌、食管癌等多种 GT 发挥抗肿瘤作用。其机制涉及诱导凋亡、抑制 CSC 特性、阻断炎癌转化及抑制血管生成等多个关键环节。

黄芩苷是黄芩中特征性黄酮类活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性^[57]。药理学

研究证实, 黄芩苷可上调 SUFU 表达、下调 SHH、SMO、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路激活; 同时可上调 Caspase-3、Caspase-9 表达, 诱导结直肠癌 SW620 细胞凋亡。此外, 黄芩苷能够下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达, 抑制炎癌转化进程, 发挥肿瘤预防与抑制作用^[58]。野黄芩苷是典型黄酮类成分, 具有广泛的抗炎、抗肿瘤生物活性^[59]。野黄芩苷可下调 PTCH1、GLI1 表达抑制 Hedgehog 信号通路活化, 降低分化抗原簇蛋白 133 (CD133)、Ki67 表达, 抑制结肠 CSC HT-29 活性和自我更新能力^[60-61]。另有研究表明, 野黄芩苷可降低 GLI1、PTCH1、c-Myc 表达, 阻断 Hedgehog 信号通路, 进一步下调 CD133、富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5 (Lgr5)、细胞角蛋白 20 (CK20)、Ki67、NANOG 表达, 从体外、体内双重层面阻滞结肠 CSC 的分化与增殖^[62]。淫羊藿素属于异戊二烯类黄酮衍生物, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等多种药理活性^[63]。其抗肿瘤机制具有多通路协同调控特点, 一方面下调 Hedgehog、SMO、GLI 水平, 抑制 Hedgehog 信号通路激活; 另一方面并上调 GSK3 β 表达, 下调 Wnt、 β -catenin 表达, 抑制 Wnt 信号通路活化, 通过双通路显著抑制食管 CSC 增殖、迁移和侵袭, 并诱导其凋亡^[64]。研究发现, 甘草黄酮类成分可通过阻滞细胞周期、诱导细胞自噬、凋亡等机制发挥抗肿瘤作用^[65]。光甘草定作为甘草的核心活性黄酮成分, 可降低 GLI1、c-Myc 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路, 将肝癌 Hep3B 细胞周期阻滞于 G₂/M 期, 阻碍肿瘤细胞增殖; 同时可下调 Lgr5、CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达, 抑制干细胞的干性特征, 进而发挥抗肝癌作用^[66]。芹菜素是广泛存在于植物中的天然黄酮类小分子, 具有显著的抗肿瘤作用^[67]。芹菜素可下调 SHH、PTCH1、SMO、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路异常激活, 并降低 BxPC-3 细胞中 CD24⁺、CD44⁺干性细胞比例, 抑制 BxPC-3 细胞的自我更新能力, 从而抑制胰腺癌进展^[68]。千层纸素 A 是从中药黄芩根部提取的重要黄酮类成分, 能通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和转移等多途径发挥抗肿瘤作用^[69]。千层纸素 A 可提高 HHIP 表达, 降低 PTCH1、SMO 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路活性; 同时下调脯氨酸 4-羟化酶 β 亚基 (P4HB) 表达, 降低 VEGF、PDGF 血管生成因子水平, 抑制肝癌 HCCLM3、Huh7、HepG2、MHCC97-L、Bel-7402、SMMC-7721 细胞

的肿瘤血管生成^[70]。

3.1.3 生物碱类 生物碱是天然产物中结构多样性极为丰富的含氮化合物,在抗 GT 研究中显示出重要价值。贝母辛、吴茱萸碱、益母草碱、蝙蝠葛酚性碱、苦参素及毛钩藤碱等代表性生物碱类成分,均可通过靶向 Hedgehog 信号通路发挥抗肿瘤效应。上述成分虽属不同生物碱亚型,但均能调控 SHH/GLI1 信号轴及其上下游分子,在结直肠癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌等多种 GT 中发挥抗肿瘤活性,共性机制涉及诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞增殖与侵袭,部分成分还可协同抑制血管生成、改善肿瘤免疫微环境。

贝母辛为介藜芦型异甾体生物碱,主要通过诱导细胞凋亡与自噬、阻滞细胞周期等机制发挥抗肿瘤活性^[71]。贝母辛可下调 PTCH1、SMO、GLI1 表达,抑制 Hedgehog 信号通路;同时上调 Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导 HCT116 细胞凋亡^[72]。吴茱萸碱具有抗肿瘤、抗炎等多种药理学活性,对结直肠癌具有明确的抗肿瘤活性^[73]。在 HCT-116 结直肠癌细胞中,吴茱萸碱可降低 SHH、GLI1、SMO、c-Myc 表达,抑制 Hedgehog 信号通路活化,下调 Cyclin D1 表达以阻滞细胞周期;同时上调 Bax、Caspase 3、Caspase 9 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导该细胞凋亡程序^[74]。益母草碱作为益母草来源的生物碱,具有抗氧化应激、抗炎、调节细胞凋亡等作用,还可通过多机制发挥抗肿瘤效应^[75]。

益母草碱抑制 SHH/GLI1 信号通路,上调 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,诱导肝癌 SMC-7721 细胞凋亡,并协同抑制血管生成,最终抑制其细胞增殖^[76]。蝙蝠葛(北豆根)以干燥根状茎入药,对肿瘤细胞具有广谱的抑制作用^[77]。其活性成分蝙蝠葛酚性碱可下调 PTCH1、SMO 表达,抑制 Hedgehog 信号通路,从而抑制胰腺癌 BxPC-3 裸鼠移植瘤的生长^[78]。苦参素是从苦参等豆科植物根中提取的喹嗪类生物碱,具有抗炎、抗纤维化、抗肿瘤等药理作用^[79]。苦参素可下调 SHH、GLI1 表达,抑制 SHH 信号通路,显著抑制胰腺癌 Panc-1 细胞增殖和侵袭^[80]。毛钩藤碱属于吲哚生物碱,可通过调控细胞凋亡、调节机体免疫等多种途径实现抗肿瘤作用^[81]。毛钩藤碱可下调 GLI1、GLI2、SHH、SMO、PTCH1 表达,抑制 SHH 信号通路,并提升荷瘤小鼠体内 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞占比,改善结直肠癌荷瘤小鼠的免疫微环境^[82]。

3.1.4 皂苷类 麦冬皂苷 B 具有显著的抗肿瘤作用^[83]。其可下调 SHH、GLI1 表达,阻断 SHH/GLI1 信号通路;上调促凋亡蛋白 Bax 表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,诱导 HepG2 细胞凋亡。同时可上调 E-cadherin 表达,下调 N-cadherin、Vimentin 表达,抑制 EMT 进程^[84]。

3.1.5 内酯类 鸦胆子苦醇是从鸦胆子油中提取的具有生物活性的三萜类物质,兼具抗肿瘤、抗炎、抗病毒等多种药理作用^[85]。鸦胆子苦醇可降低 SHH、PTCH1、SMO、GLI1 表达,抑制 SHH/GLI1 信号通路;下调 VEGF、VEGFR2 表达,抑制肿瘤血管生成;还可诱导 MGC-803 细胞凋亡,降低 5-乙炔-2'-脱氧尿苷(EdU)阳性细胞占比,实现对该细胞增殖、迁移及侵袭能力的抑制^[86]。

3.1.6 多酚类 白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性^[87]。白藜芦醇可下调 SHH、SMO、GLI1 表达,抑制 Hedgehog 信号通路激活;上调 E-cadherin 并降低 Vimentin 表达,逆转 EMT 进程,最终抑制 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭^[88]。表没食子儿茶素没食子酸酯能够通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成等多种途径实现抗肿瘤效果^[89]。表没食子儿茶素没食子酸酯可下调 SMO、GLI1 表达,抑制 SMO/GLI1 信号通路,上调 Bax、Caspase-3、核凋亡诱导因子(AIF)表达,下调 Bcl-2 表达,诱导 HCT-116 细胞凋亡^[90]。

3.1.7 其他类 双氢青蒿素为青蒿素的主要衍生物,除具有较强的抗疟活性外,亦表现出良好的抗 TG 作用^[91]。双氢青蒿素可下调 GLI3 表达,抑制 Hedgehog 信号通路;上调 E-cadherin,下调 N-cadherin、Vimentin、Snail、Slug,抑制 EMT 进程,进而抑制 Kyse30、Kyse150 细胞增殖、迁移和侵袭^[92]。茶黄素是含多个酚羟基的苯并卓酚酮类化合物,可诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖及转移^[93]。茶黄素可下调 GLI1、SMO、PTCH1、 β -catenin、c-Myc 表达,同时抑制 Wnt/ β -catenin 和 Hedgehog 2 条信号通路,上调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达,诱导 HepG2 细胞凋亡;下调 Cyclin D1 实现细胞周期阻滞,最终抑制肿瘤细胞增殖^[94]。毛兰素为联苄类化合物,可通过抑制肿瘤新生血管生成、抑制癌细胞迁移侵袭等多途径发挥抗肿瘤作用^[95]。毛兰素可上调通路负调控因子 SUFU 表达,下调 GLI1、SMO、SHH、c-Myc 表达,抑制 Hedgehog

信号通路激活；提高 E-cadherin 表达，降低 N-cadherin、vimentin 表达，抑制 EMT 进程；并降低 VEGF、VE-cadherin 表达，抑制血管生成；对 HT29 细胞的增殖、迁移及侵袭均具有明显抑制效果^[96]。

党参炔苷是从党参根部分离出的聚乙炔糖苷类成分，具有抗氧化、抗肿瘤、保护胃黏膜等多种药理活性^[97]。党参炔苷可下调 SHH、GLI1 表达，抑制 SHH/GLI1 信号通路；上调 E-cadherin 表达，下调 Vimentin、N-cadherin 表达，抑制 EMT 进程；

同时提升细胞凋亡率，抑制 MKN-45 细胞增殖、迁移和侵袭^[98]。藏花酸属于类胡萝卜素类成分，具有抗炎、抗氧化等多种药理活性，在抗肿瘤领域展现出应用潜力^[99]。藏花酸可下调 SHH、PTCH2、SUFU、GLI1 表达，抑制 SHH 信号通路，降低 VEGF 表达，抑制 NCI-N87、Hs-746T 及 HUVEC 介导的肿瘤血管生成^[100]。

中药活性成分通过调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制总结见表 1。

表 1 中药活性成分调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制
Table 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine active components in regulating Hedgehog signaling pathway for intervention of GT

分类	中药活性成分	来源	细胞/动物模型	剂量	调控信号通路	作用机制
萜类	熊果酸 ^[46-47]	夏枯草	SW480	5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1、PTCH1、SM $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	Bax、Caspase-3、Caspase-9 $\uparrow$ ，Bcl-2 $\downarrow$ ，凋亡 $\uparrow$
			HCT-116 ^{hSMO}	5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	c-Myc、GLI1、SHH $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	增殖、迁移和侵袭 $\downarrow$
	冬凌草甲素 ^[49-50]	冬凌草	SW1116	70 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、SMO、GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	cleaved Caspase-3 $\uparrow$ ，Bcl-2 $\downarrow$ ，凋亡 $\uparrow$
			Bel-7402/SR	3、10、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、PTCH-1、SMO、GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	G ₂ /M 期比例 $\uparrow$ ，S 期比例 $\downarrow$ ，细胞周期 $\downarrow$
	蓝萼甲素 ^[52]	冬凌草	MGC-803/OXA	2.5、5.0、10.0、20.0、30.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$ ，SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	Bax $\uparrow$ ，Bcl-2 $\downarrow$ ，凋亡 $\uparrow$
	二氢丹参酮 ^[54]	丹参	SGC7901	0.300、0.625、1.250、2.500、5.000、10.000、15.000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HHIP $\uparrow$ ，降低 GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	MMP2、MMP9 $\downarrow$ ，EMT $\downarrow$
黄酮类	梓醇 ^[56]	地黄	BEL-7402/Tax	5、10、20、30、40、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1、PTCH1 $\downarrow$ ，SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	Snail、vimentin、SMO、Ki67 $\downarrow$ ；凋亡 $\uparrow$
	黄芩苷 ^[58]	黄芩	SW620 细胞；AOM/DSS 小鼠	4、8、16、32、64、128 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (细胞) 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (动物)	SUFU $\uparrow$ ，SHH、SMO、GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	Caspase-3、Caspase-9 $\uparrow$ ，凋亡 $\uparrow$
	野黄芩苷 ^[60-62]	黄芩	HT-29CSC	40、80、160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	PTCH1、GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	CD133、Ki67 $\downarrow$ ，CSC $\downarrow$
			HT-29CSC/荷瘤裸鼠	40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLI1、PTCH1、c-Myc $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	CD133、Lgr5、CK20、Ki67、NANOG $\downarrow$ ，CSC $\downarrow$
	淫羊藿素 ^[64]	淫羊藿	CSC	12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Hedgehog、SMO、GLI $\downarrow$ ，Hedgehog $\downarrow$	凋亡 $\uparrow$ ，增殖、迁移和侵袭 $\downarrow$
	光甘草定 ^[66]	甘草	Hep3B	5.8、7.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLI1、c-Myc $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	Lgr5、CD133、OCT4、NANOG、SOX2 $\downarrow$ ，CSC $\downarrow$
	芹菜素 ^[68]	芹菜	BxPC-3	10、20、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、PTCH1、SMO、GLI1 $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	CD24 ⁺ 、CD44 ⁺ 细胞比例 $\downarrow$
	千层纸素 A ^[70]	黄芩	HCCLM3、Huh7、HepG2、MHCC97-L、Bel-7402、SMMC-7721	2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0、100.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HHIP $\uparrow$ ，PTCH1、SMO $\downarrow$ ，Hedgehog 通路 $\downarrow$	P4HB $\downarrow$ ，VEGF、PDGF $\downarrow$ ，血管生成 $\downarrow$

表 1 (续)

分类	中药活性成分	来源	细胞/动物模型	剂量	调控信号通路	作用机制
生物碱类	贝母辛 ^[72]	贝母	HCT116	2.5、5、10、20、40、80、160、320 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PTCH1、SMO、GLI1 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	CyclinD1 $\downarrow$, 细胞周期 $\downarrow$; Caspase 3 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$
	吴茱萸碱 ^[74]	吴茱萸	HCT-116	10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1、SMO、c-Myc $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	CyclinD1, 细胞周期 $\downarrow$; Bax、Caspase 3、Caspase 9 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$
	益母草碱 ^[76]	益母草	SMC-7721	5、10、20、30、40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$, SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	Bax $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$
	蝙蝠葛酚性碱 ^[78]	北豆根	BxPC-3 移植瘤裸鼠	10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	PTCH1、SMO $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	移植瘤 $\downarrow$, 增殖 $\downarrow$
	苦参素 ^[80]	苦参	Panc-1	20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$, SHH 通路 $\downarrow$	增殖和侵袭 $\downarrow$
皂苷类	毛钩藤碱 ^[82]	毛钩藤	SW480 荷瘤鼠	5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	GLI1、GLI2 及 SHH、SMO、PTCH1 $\downarrow$, SHH 通路 $\downarrow$	CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T 细胞 $\uparrow$
	麦冬皂苷 B ^[84]	麦冬	HepG2	5、10、20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$, SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	Bax $\uparrow$ 、Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$; E-cadherin $\uparrow$ 、N-cadherin、vimentin $\downarrow$, EMT $\downarrow$
内酯类	鸦胆子苦醇 ^[86]	鸦胆子	MGC-80	200、400、800 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、PTCH1、SMO、GLI1 $\downarrow$, SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	VEGF、VEGFR2 $\downarrow$, 血管生成 $\downarrow$; 凋亡率 $\uparrow$
多酚类	白藜芦醇 ^[88]	白藜芦	SGC-7901	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、SMO、GLI1 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	E-cadherin $\uparrow$, Vimentin $\downarrow$, EMT $\downarrow$
	表没食子儿茶素没食子酸酯 ^[90]	茶叶叶	HCT-117	2、4、8、16、32、64、128 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SMO、GLI1 $\downarrow$, SMO/GLI1 通路 $\downarrow$	Bax、Caspase-3、AIF $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$
其他	双氢青蒿素 ^[92]	青蒿	Kyse30、Kyse150	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLI3 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	E-cadherin $\uparrow$ 、N-cadherin、Vimentin、Snail、Slug $\downarrow$, EMT $\downarrow$
	茶黄素 ^[94]	红茶	HepG2	20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLI1、SMO、PTCH1、 β -catenin、c-Myc $\downarrow$, Wnt/ β -catenin、Hedgehog 通路 $\downarrow$	cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 $\uparrow$, 凋亡 $\uparrow$; CyclinD1 $\downarrow$, 细胞周期 $\downarrow$
	毛兰素 ^[96]	石斛	HT29	25、50、75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	GLI1、SMO、SHH、c-Myc $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	E-cadherin $\uparrow$ 、N-cadherin、vimentin $\downarrow$, EMT $\downarrow$; VEGF、VE-cadherin $\downarrow$, 血管生成 $\downarrow$
	党参炔苷 ^[98]	党参	MKN-45	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$, SHH/GLI1 通路 $\downarrow$	E-cadherin $\uparrow$ 、Vimentin、N-cadherin $\downarrow$, EMT $\downarrow$; 凋亡 $\uparrow$
	藏花酸 ^[100]	藏红花	NCI-N87、Hs-746T、HUVEC	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、PTCH2、SUFU、GLI1 $\downarrow$, SHH 通路 $\downarrow$	VEGF $\downarrow$, 血管生成 $\downarrow$

$\uparrow$ -上调/激活/增强/升高; $\downarrow$ -下调/抑制/降低/减少。

$\uparrow$ -upregulation/activation/enhancement/elevation; $\downarrow$ -downregulation/inhibition/reduction/decrease.

3.2 中药提取物

薏苡仁为药食同源谷物, 具有调脂、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用^[101]。薏苡仁油可下调 PTCH、SMO、SHH、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路; 同时上调 P21 表达, 抑制 HT-29 细胞活性; 下调 CyclinD1 表达, 实现细胞周期阻滞; 并上调 Caspase-3、下调 Bcl-2 表达, 诱导 HT-29 细胞凋亡^[102]。薏苡仁提取物亦可抑制 Hedgehog 信号通路, 下调 SHH、GLI1 表达, 上调 Bax、Caspase-3 表达, 下调 Bcl-2 表达, 进而诱导结直肠癌 HCT116 细胞凋亡, 并抑制该细胞增殖、迁移和侵袭^[103]。半枝莲具有清热解毒、散瘀止血、利尿消肿等功效, 为临床常用的抗癌中药, 可通过多种机制发挥抗肿瘤作用^[104]。半枝莲乙醇提取物可上调

SUFU 表达, 下调 SHH、PTCH1、GLI1、c-Myc 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路; 并进一步下调 CD133、CK20、Ki67、NANOG 表达, 抑制 HT-29^{Smo}-CSC 的增殖和分化^[105]。垂盆草为临床常用清热解毒类中药, 现代药理研究证实, 其具备抗肿瘤、抗氧化、免疫抑制等药理作用^[106]。垂盆草提取物可上调 PTCH1, 下调 SMO、GLI1, 抑制 Hedgehog 信号通路; 上调 Bax、Caspase-3、Caspase-8, 下调 Bcl-2、Survivin, 诱导 PANC-1 细胞凋亡; 提高 G₂/M 期比例、降低 G₀/G₁ 期细胞比例, 产生细胞周期阻滞作用; 上调 E-cadherin 表达, 下调 α -SMA 表达, 抑制 EMT 进程^[107]。

中药提取物通过调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制总结见表 2。

表 2 中药提取物调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制

Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine extracts in regulating Hedgehog signaling pathway for intervention of GT

中药提取物	来源	细胞/动物模型	剂量	调控信号通路	作用机制
薏苡仁油 ^[102]	薏苡仁	HT-29	10、20、40、80、 160 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$	PTCH、SMO、SHH、GLI1 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	P21 $\uparrow$; CyclinD1 $\downarrow$; Caspase-3 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$
薏苡仁提取物 ^[103]	薏苡仁	HCT116	2.5、5、10、20、 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SHH、GLI1 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	Bax、Caspase-3 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, 凋 亡 $\uparrow$
半枝莲醇提取物 ^[105]	半枝莲	HT-29 ^{Smo} -CSC	1 000、500、 250 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SUFU $\uparrow$, SHH、PTCH1、GLI1、 c-Myc $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	CD133、CK20、Ki67、c-Myc、 NANOG $\downarrow$, CSC $\downarrow$
垂盆草提取物 ^[107]	垂盆草	PANC-1/PANC-1 移植瘤裸鼠	10、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	PTCH1 $\uparrow$, SMO、GLI1 $\downarrow$, Hedgehog 通路 $\downarrow$	Bax、Caspase-3、Caspase-8 $\uparrow$, Bcl- 2、Survivin $\downarrow$, 凋亡 $\uparrow$; G ₂ /M 期 $\uparrow$, G ₀ /G ₁ 期 $\downarrow$, 细胞周期 $\downarrow$; E-cadherin $\uparrow$, α -SMA $\downarrow$, EMT $\downarrow$

$\uparrow$ -上调/激活/增强/升高; $\downarrow$ -下调/抑制/降低/减少。

$\uparrow$ -upregulation/activation/enhancement/elevation; $\downarrow$ -downregulation/inhibition/reduction/decrease.

3.3 中药复方

片仔癀可下调 SHH、PTCH、SMO、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路; 同时上调促凋亡蛋白 Bax 表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL、Survivin 表达, 诱导 HT-29 细胞凋亡^[108]。白头翁汤可上调通路负调控因子 SUFU 表达, 抑制 SHH、GLI1、SMO、c-Myc 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路; 上调 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导 HCT116 细胞凋亡, 并抑制细胞增殖与侵袭^[109]。小陷胸汤醇提取物可降低 GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路; 上调 p16、p21、p53, 下调周期蛋白 Cyclin B1、Cdc2, 增多 G₂ 期细胞、减少 G₁ 期细胞, 将细胞周期阻滞于 G₂/M 期; 同时上调 Bax、Caspase-3, 下调 Bcl-2,

诱导 EC109、Kyse-510、Kyse-410 细胞凋亡^[110]。加味香砂六君子汤可降低 SMO、PTCH1、GLI1 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路, 减少穿膜细胞数, 抑制 SGC7901 细胞增殖和侵袭^[111]。蜥蜴胃康方可上调 HHIP、PTCH1 表达, 激活 Hedgehog 信号通路, 进而抑制 MKN-45 细胞增殖^[112]。半夏泻心汤可下调 SHH、PTCH1、SMO、GLI1、c-Myc 表达, 抑制 Hedgehog 信号通路, 最终抑制 BMSCs 细胞增殖、迁移和侵袭^[113]。丹溪痛风方可降低 SHH、SMO、PTCH1、GLI1, 抑制 Hedgehog 信号通路; 进而降低 BxPC-3 细胞增殖速率, 削弱细胞生长与运动能力^[114]。消癌平通过上调 SHH, 下调 HHIP、GLI1、GLI2, 抑制 Hedgehog 信号通路; 进而提高

CD13、ALDH1，降低 EpCAM、CD24、CD47、Sox2、Oct4、SALL4，削弱肝癌细胞干细胞特性^[115]。中药复方肠复康胶囊可下调 GLI1 以抑制 Hedgehog 信号通路，降低 VEGF 表达及肿瘤微血管密度(MVD)，抑制 CRC 肿瘤血管生成^[116]。至真方可下调 PTCH1、GLI1，抑制 Hedgehog 信号通路，上

调促炎因子 IL-12，下调 Arg-1、IL-10、TGF-β，并降低 CD206⁺细胞占比，阻断巨噬细胞 M2 型极化，并显著抑制 HCT-116 细胞增殖^[117]。

中药复方通过调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制总结见表 3。中医药调控 Hedgehog 信号通路抗 TG 作用机制见图 2。

表 3 中药复方调控 Hedgehog 信号通路干预 GT 的作用机制
Table 3 Mechanisms of traditional Chinese medicine formulas in regulating Hedgehog signaling pathway for intervention of GT

中药复方	细胞/动物模型	剂量	调控信号通路	作用机制
片仔癀 ^[108]	HT-29	234 mg·kg ⁻¹	SHH、PTCH、SMO、GLI1↓， Hedgehog 通路↓	Bax↑，Bcl-XL、Survivin↓，凋亡↑
白头翁汤 ^[109]	HCT116	125、250、 500 mg·L ⁻¹	SUFU↑，SHH、GLI1、SMO、c- Myc↓，Hedgehog 通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑
小陷胸汤醇提物 ^[110]	EC109、Kyse- 510、Kyse-410	100、200、 400 μg·mL ⁻¹	GLI1↓，Hedgehog 通路↓	p16、p21、p53↑，CyclinB1、Cdc2↓，G ₂ 期细胞↑，G ₁ 期细胞↓，细胞周期↓； BAX、Caspase-3↑，Bcl-2↓，凋亡↑
加味香砂六君子汤 ^[111]	SGC7901	1.55、3.10、 6.20 g·kg ⁻¹	SMO、PTCH1、GLI1↓，Hedgehog 通路↓	增殖率↓，穿膜细胞数量↓
蜥蜴胃康方 ^[112]	MKN-45	0.07、0.14、 0.28 g·mL ⁻¹	HHIP、PTCH1↑，Hedgehog 通路↑	细胞增殖↓
半夏泻心汤 ^[113]	BMSCs	10、20、40 μg·mL ⁻¹	SHH、PTCH1、SMO、GLI1、c- Myc↓，Hedgehog 通路↓	增殖、迁移和侵袭↓
丹溪痛风方 ^[114]	BxPC-3	10、20、40 μg·mL ⁻¹	SHH、SMO、PTCH1、GLI1↓， Hedgehog 通路↓	生长曲线、增殖率和运动能力↓
消癌平 ^[115]	Hep3B 荷瘤裸 鼠	100 mg·kg ⁻¹	SHH↑，HHIP、GLI1、GLI2↓， Hedgehog 通路↓	CD13、ALDH1↑，EpCAM、CD24、CD47、 Sox2、Oct4、SALL4↓，CSC↓
肠复康胶囊 ^[116]	人结肠癌 LoVo 细胞裸鼠	2、4 g·kg ⁻¹	GLI1↓，Hedgehog 通路↓	VEGF↓，MVD↓，血管生成↓
至真方 ^[117]	HCT117	5、10、15 μg·mL ⁻¹	PTCH1、GLI1↓，Hedgehog 通路↓	IL-12↑，Arg-1、IL-10、TGF-β、 CD206↓，M2↓

↑-上调/激活/增强/升高；↓-下调/抑制/降低/减少。
↑-upregulation/activation/enhancement/elevation；↓-downregulation/inhibition/reduction/decrease.

4 结语与展望

本文系统梳理中医药通过调控 Hedgehog 信号通路抗 GT 作用的机制，从活性成分与复方分布特征、通路调控模式、研究类型与模型、作用机制维度、肿瘤类型覆盖及联合用药策略 6 个方面归纳现有研究特征。在此基础上，进一步分析当前研究存在的短板与局限，并对未来深化机制解析、推进临床转化及复方科学内涵阐释等方向提出展望。

其一，在单体活性成分层面，萜类、生物碱类及黄酮类化合物的相关研究成果最为丰富，而多酚类、皂苷类等中药活性成分的抗癌作用及通路机制研究仍较为薄弱，有待进一步深入挖掘。在复方制

剂层面，当前研究对象以临床经验方、自拟方为主，同时片仔癀、肠复康胶囊、消癌平等经典中成药制剂的抗 GT 作用及 Hedgehog 通路调控效应也已得到验证。

其二，中药调控 Hedgehog 信号通路具有多靶点、差异化干预的特点。其中，毛钩藤碱、藏花酸、苦参素可显著抑制 SHH 核心通路活性；表没食子儿茶素没食子酸酯特异性作用于 SMO/GLI1 信号通路；党参炔苷、益母草碱、梓醇等成分则主要靶向抑制 SHH/GLI1 信号轴。复方制剂中，半夏泻心汤对 Hedgehog 通路，尤其对 SHH 通路具有明确的抑制效应。

数研究聚焦 SHH、SMO/GLI1 等单一节点, 缺乏对 Hedgehog 与其他通路交互作用的探索; 对“双向调节”等现象的机制与生理病理意义认识尚浅。③研究类型偏重基础、转化衔接薄弱, 目前以细胞与动物实验为主, 临床研究极为匮乏, 药动学、安全性评价等临床前数据不足, 制约了向临床应用的推进。④机制研究呈现“重单一、轻系统”倾向, 多聚焦凋亡、增殖等经典表型, 对免疫微环境、血管生成等系统机制关注不够; 多机制成分的作用时序与协同关系尚未厘清, 限制了中药多靶点调控优势的深入阐明。

针对现有不足, 未来研究应聚焦以下方向以推动该领域的深度发展: ①深化机制研究: 系统解析 Hedgehog 通路上游调控网络及其与 Wnt、Notch 等关键通路的交互作用; 鼓励结合单细胞测序、空间转录组学等多组学技术, 深入揭示中药调控 Hedgehog 通路的时空动态特征。②发展智能递送系统: 基于纳米技术、生物材料及肿瘤微环境响应策略, 设计靶向 Hedgehog 通路的中药成分智能递送载体, 提升其肿瘤靶向性、生物利用度及疗效, 并系统评估其体内安全性。③推进临床转化研究: 优先对机制明确、疗效突出的中药成分或复方, 开展规范的前瞻性临床试验, 并建立与中医药特点相适应的疗效评价体系, 积累高级别循证医学证据。④解析复方科学内涵: 整合系统药理学、网络药理学、计算化学及高通量筛选技术, 构建“成分-靶点-通路-疾病”多维网络, 定量解析复方配伍的协同/拮抗规律, 阐明其“君臣佐使”理论的现代科学基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li J, Xu Q, Huang Z J, et al. CircRNAs: A new target for the diagnosis and treatment of digestive system neoplasms [J]. Cell Death Dis, 2021, 12: 205.
- [2] Wang Y H, Peng Q, Jia H Y, et al. Prognostic value of hedgehog signaling pathway in digestive system cancers: A systematic review and Meta-analysis [J]. Cancer Biomark, 2016, 16(1): 71-79.
- [3] 汪莲芳, 王佳华, 柯刚, 等. 中药活性成分调控肿瘤微环境作用机制及纳米递送系统的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2547-2558.
Wang L F, Wang J H, Ke G, et al. Research progress on mechanism and nanodelivery system of active components in traditional Chinese medicine in regulating tumor microenvironment [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(7): 2547-2558.
- [4] Thazhachavayal Baby B, Kulkarni A M, Gayam P K R, et al. Beyond cyclopamine: Targeting Hedgehog signaling for cancer intervention [J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 754: 109952.
- [5] Zhang Y X, Beachy P A. Cellular and molecular mechanisms of Hedgehog signaling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(9): 668-687.
- [6] Pietrobono S, Gagliardi S, Stecca B. Non-canonical hedgehog signaling pathway in cancer: Activation of GLI transcription factors beyond smoothened [J]. Front Genet, 2019, 10: 556.
- [7] Niewiadomski P, Niedziółka S M, Markiewicz Ł, et al. Gli proteins: Regulation in development and cancer [J]. Cells, 2019, 8(2): 147.
- [8] Sigafoos A N, Paradise B D, Fernandez-Zapico M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: Transduction, regulation, and implications for disease [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.
- [9] Singh P, Lim B. Targeting apoptosis in cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(3): 273-284.
- [10] Xu X B, Lai Y Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [11] Mohamed M S, Bishr M K, Almutairi F M, et al. Inhibitors of apoptosis: Clinical implications in cancer [J]. Apoptosis, 2017, 22(12): 1487-1509.
- [12] Qi L, Lan B, Zhao Z T, et al. Research advances of PANoptosis in gastrointestinal tumors [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 159: 114931.
- [13] Saqui-Salces M, Merchant J L. Hedgehog signaling and gastrointestinal cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(7): 786-795.
- [14] Hu Q, Hou Y C, Huang J, et al. Itraconazole induces apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting Hedgehog signaling in gastric cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 50.
- [15] Deng H M, Huang L, Liao Z K, et al. Itraconazole inhibits the Hedgehog signaling pathway thereby inducing autophagy-mediated apoptosis of colon cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 539.
- [16] Novikov N M, Zolotaryova S Y, Gautreau A M, et al. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion [J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 102-114.
- [17] Du L, Liu N, Jin J F, et al. ZNF3 regulates proliferation, migration and invasion through MMP1 and TWIST in colorectal cancer [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2022,

- 54(12): 1889-1896.
- [18] Wei C, Yang C G, Wang S Y, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [19] Chen J F, Wu S W, Shi Z M, et al. Traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment: Potential targets and mechanisms of action [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 14.
- [20] Sun Q, Yang H, Liu M L, et al. Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- [21] Wang Z X. Cell cycle progression and synchronization: An overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2579: 3-23.
- [22] Jamasbi E, Hamelian M, Hossain M A, et al. The cell cycle, cancer development and therapy [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10875-10883.
- [23] Liu J, Peng Y H, Wei W Y. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 30-44.
- [24] Buczacki S J A, Popova S, Biggs E, et al. Itraconazole targets cell cycle heterogeneity in colorectal cancer [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(7): 1891-1912.
- [25] Khan I, Mahfooz S, Faisal M, et al. Andrographolide induces apoptosis and cell cycle arrest through inhibition of aberrant hedgehog signaling pathway in colon cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(11/12): 2428-2446.
- [26] Debnath P, Huiem R S, Dutta P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42: BSR20211754.
- [27] Li B, Huang C. Regulation of EMT by STAT3 in gastrointestinal cancer (review) [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3): 753-767.
- [28] Zhang N, Ng A S, Cai S J, et al. Novel therapeutic strategies: Targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): e358-e368.
- [29] Cao Q C, Gao Y Y, Zhou C X, et al. Intervention of epithelial mesenchymal transition against colon cancer cell growth and metastasis based on SOX21/POU4F2/Hedgehog signaling axis [J]. *Life Sci*, 2024, 352: 122905.
- [30] Eun K, Ham S W, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: Origin and new perspectives on CSC targeting [J]. *BMB Rep*, 2017, 50(3): 117-125.
- [31] Yang L Q, Shi P F, Zhao G C, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8.
- [32] Zheng F, Zhang S, Chang A E, et al. Breaking immunosuppression to enhance cancer stem cell-targeted immunotherapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(4): 1819-1836.
- [33] Sonbol M B, Ahn D H, Bekaii-Saab T. Therapeutic targeting strategies of cancer stem cells in gastrointestinal malignancies [J]. *Biomedicines*, 2019, 7(1): 17.
- [34] Zheng R Q, Li F F, Li F C, et al. Targeting tumor vascularization: Promising strategies for vascular normalization [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(9): 2489-2505.
- [35] Choi Y, Jung K. Normalization of the tumor microenvironment by harnessing vascular and immune modulation to achieve enhanced cancer therapy [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2308-2319.
- [36] Zhang Z Z, Liu S D, Xu T, et al. Tumor suppressor SLC9A2 inhibits colorectal cancer metastasis and reverses immunotherapy resistance by suppressing angiogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 172.
- [37] Li J J, Li Z R, Wang K L. Targeting angiogenesis in gastrointestinal tumors: Strategies from vascular disruption to vascular normalization and promotion strategies angiogenesis strategies in GI tumor therapy [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1550752.
- [38] Zhang J H, Fan J J, Zeng X, et al. Hedgehog signaling in gastrointestinal carcinogenesis and the gastrointestinal tumor microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(3): 609-620.
- [39] Lei X, Lei Y, Li J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 126-133.
- [40] Park J, Hsueh P C, Li Z Y, et al. Microenvironment-driven metabolic adaptations guiding CD8⁺ T cell anti-tumor immunity [J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 32-42.
- [41] Rauth S, Malafa M, Ponnusamy M P, et al. Emerging trends in gastrointestinal cancer targeted therapies: Harnessing tumor microenvironment, immune factors, and metabolomics insights [J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(5): 867-884.
- [42] Chakrabarti J, Dua-Awereh M, Schumacher M, et al. Sonic Hedgehog acts as a macrophage chemoattractant during regeneration of the gastric epithelium [J]. *NPJ Regen Med*, 2022, 7(1): 3.
- [43] Lou J H, Zhang J C, Song Z Y, et al. M2 macrophage polarization mediated by complement C3 from hedgehog-activated fibroblasts establishes an immunosuppressive niche in gastric cancer [J]. *Cancers*, 2025, 17(19): 3164.
- [44] Petty A J, Dai R, Lapalombella R, et al. Hedgehog-induced PD-L1 on tumor-associated macrophages is critical for

- suppression of tumor-infiltrating CD8⁺ T cell function [J]. JCI Insight, 2021, 6(6): e146707.
- [45] 田春风, 郭宇帆, 商佳琪, 等. 熊果酸的生物活性研究进展 [J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(6): 1361-1365.
Tian C F, Guo Y F, Shang J Q, et al. Research progress on biological activity of ursolic acid [J]. Chin J Food Hyg, 2022, 34(6): 1361-1365.
- [46] 张梦, 何曼, 孙强, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的熊果酸诱导结直肠癌 SW480 细胞凋亡的机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2365-2373.
Zhang M, He M, Sun Q, et al. Mechanism study on ursolic acid induced apoptosis of colorectal cancer SW480 cells based on Hedgehog signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(8): 2365-2373.
- [47] 陈莉, 刘茂伦, 杨寒, 等. 基于非经典 Hedgehog 信号通路的熊果酸抗结直肠癌的体外研究 [J]. 中药与临床, 2022, 13(3): 36-40.
Chen L, Liu M L, Yang H, et al. *In vitro* study on ursolic acid against colorectal cancer based on nonclassical Hedgehog signaling pathway [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2022, 13(3): 36-40.
- [48] 李志明, 龙凤, 何建新, 等. 冬凌草甲素抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 185-189.
Li Z M, Long F, He J X, et al. Research progress on anti-tumor mechanism of oridonin [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(3): 185-189.
- [49] 何莉, 奚维东, 李姣. 冬凌草甲素干预 SHH 信号通路抑制人结肠癌细胞 SW1116 增殖的实验探讨 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(14): 1500-1504.
He L, Xi W D, Li J. Oridonin can inhibit SW1116 human colon cancer cell proliferation by the intervention of SHH pathway [J]. J Clin Exp Med, 2018, 17(14): 1500-1504.
- [50] 李苗, 史国军, 施航, 等. 冬凌草甲素逆转肝癌细胞 Bel-7402 对索拉非尼的耐药性及其作用机制研究 [J]. 中药材, 2025, 48(2): 484-490.
Li M, Shi G J, Shi H, et al. Reversal of drug resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cell Bel-7402 by oridonin and its mechanism [J]. J Chin Med Mater, 2025, 48(2): 484-490.
- [51] 陆育迁, 涂青超, 姚海路, 等. 蓝萼甲素的现代研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 249-258.
Lu Y Q, Tu Q C, Yao H L, et al. Glaucocalyxin A: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(22): 249-258.
- [52] 寇牧笛, 焦倩, 周晓敏, 等. 蓝萼甲素调节 Shh/Gli1 信号通路对胃癌细胞活性和化疗耐药性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(14): 3545-3550.
Kou M D, Jiao Q, Zhou X M, et al. Effects of Calophyllotoxin A regulating Shh/Gli1 signaling pathway on gastric cancer cell activity and chemotherapy resistance [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(14): 3545-3550.
- [53] 廖江龙, 范子祥, 孟秋月, 等. 丹参活性成分抗肿瘤分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6402-6415.
Liao J L, Fan Z X, Meng Q Y, et al. Research progress on antitumor molecular mechanism of active ingredient in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(18): 6402-6415.
- [54] 葛宇清, 程汝滨, 陈梦, 等. 二氢丹参酮抑制人胃癌 SGC7901 细胞侵袭迁移作用及机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3138-3144.
Ge Y Q, Cheng R B, Chen M, et al. Inhibition of dihydrotanshinone on migration and invasion of gastric cancer SGC7901 cells and its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(15): 3138-3144.
- [55] 张江南, 刘克辛. 梓醇的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1680-1684.
Zhang J N, Liu K X. Research progress of catalpol [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(8): 1680-1684.
- [56] 王辉, 张珠, 王俊. 梓醇调节肝癌 BEL-7402 细胞紫杉醇耐药性的机制研究 [J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38(9): 912-917.
Wang H, Zhang Z, Wang J. Research on the mechanism of catalpol regulating paclitaxel resistance in liver cancer BEL-7402 cells [J]. J Med Res Combat Trauma Care, 2025, 38(9): 912-917.
- [57] 王明星, 李亚浩, 甘仕虎, 等. 黄芩苷抗结直肠癌作用机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(4): 676-683, 690.
Wang M X, Li Y H, Gan S H, et al. Research progress on the mechanism of baicalin in anti-colorectal cancer [J]. World Chin Med, 2025, 20(4): 676-683, 690.
- [58] 林浩, 代伟宏, 刘昌江, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的黄芩苷抗炎性结直肠癌的机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 741-749.
Lin H, Dai W H, Liu C J, et al. Mechanism of baicalin against inflammatory colorectal cancer based on Hedgehog signal pathway [J]. Nat Prod Res Dev, 2023, 35(5): 741-749.
- [59] 姜蔚. 野黄芩苷药理作用及机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(12): 1634-1637.
Jiang W. Research progress on pharmacological activities of scutellarin [J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34(12): 1634-1637.
- [60] 熊思会, 万莎, 谭漂, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的野黄芩苷抑制 HT-29 细胞源性结肠肿瘤干细胞体外自我更新的研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 13-16.

- Xiong S H, Wan S, Tan L, et al. Inhibition of the self-renewal in vitro of cancer stem-like cells in HT-29 cells by scutellarin via down-regulation of hedgehog signaling pathway activity [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(5): 13-16.
- [61] 熊思会. 基于 Hedgehog 信号通路的野黄芩苷抑制 HT-29 细胞源性结肠肿瘤干细胞分化的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- Xiong S H. Research on inhibition of HT-29 cell-derived colonic cancer stem cells differentiation by scutellarin based on Hedgehog signaling pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [62] 雷楠, 熊思会, 谭漂, 等. 野黄芩苷通过 hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(7): 1676-1683.
- Lei N, Xiong S H, Tan L, et al. Inhibition of scutellarin on differentiation of colonic cancer stem cells via hedgehog signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(7): 1676-1683.
- [63] 张利, 李佳莉, 高苑, 等. 淫羊藿素的药理作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 6069-6077.
- Zhang L, Li J L, Gao Y, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of icaritin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(17): 6069-6077.
- [64] 韩松辰. 淫羊藿素对食管癌干细胞生理活性的影响及机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- Han S C. Study on effects and mechanism of icaritin on physiological activity of esophageal cancer stem cells [D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [65] 黄菊, 张玮扬, 邹灿, 等. 甘草黄酮类成分抗肿瘤研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(4): 1456-1466.
- Huang J, Zhang W Y, Zhou C, et al. Research progress of anti-tumor effect of licorice flavonoids. [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(4): 1456-1466
- [66] 周毓旻, 沈凌, 田烨, 等. 光甘草定对肝癌 Hep3B 细胞增殖的影响 [J]. *中南药学*, 2020, 18(9): 1483-1487.
- Zhou Y M, Shen L, Tian Y, et al. Effect of glabridin on the proliferation of hepatocarcinoma Hep3B cells [J]. *Cent South Pharm*, 2020, 18(9): 1483-1487.
- [67] 江靖雯, 闫佩瑶, 匡佳妮, 等. 芹菜素抗肿瘤药理作用机制的研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(6): 469-474.
- Jiang J W, Yan P Y, Kuang J N, et al. Research advances in antitumor mechanism of apigenin [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(6): 469-474.
- [68] 潘岩, 刘鲁明, 花永强, 等. 芹菜素对胰腺癌 BxPC-3 细胞 Sonic Hedgehog 信号通路调控和自我更新能力的影响 [J]. *新中医*, 2022, 54(9): 134-138.
- Pan Y, Liu L M, Hua Y Q, et al. Effect of apigenin on sonic hedgehog signaling pathway regulation and self-renewal ability in pancreatic cancer BxPC-3 cells [J]. *J New Chin Med*, 2022, 54(9): 134-138.
- [69] 朱琴, 林彬燕. 千层纸素 A 的抗肿瘤药理作用及机制研究进展 [J]. *广东化工*, 2023, 50(1): 101-102, 76.
- Zhu Q, Lin B Y. Research progress on anti-tumor pharmacological effects and mechanisms of oroxylin A [J]. *Guangdong Chem Ind*, 2023, 50(1): 101-102, 76.
- [70] 周婷婷, 张燕, 刘兆国, 等. 千层纸素 A 通过调控 P4HB 蛋白介导的 Hedgehog 信号抑制肝癌血管生成 [J]. *中国药师*, 2022(12): 2061-2067.
- Zhou T T, Zhang Y, Liu Z G, et al. Oroxylin a inhibiting the tumor angiogenesis of liver cancer by regulating P4HB-mediated Hedgehog signal [J]. *China Pharm*, 2022(12): 2061-2067.
- [71] 王淑慧, 马旭冉, 董慧雯, 等. 贝母属植物天然产物研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(22): 6242-6264.
- Wang S H, Ma X R, Dong H W, et al. Advances in natural products of *Fritillaria* plants [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(22): 6242-6264.
- [72] 吴会晓. 基于 Hedgehog 信号通路探索贝母辛干预结肠癌的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- Wu H X. Research on mechanism of baimusiin's intervention in colorectal cancer based on Hedgehog signaling pathway [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
- [73] 徐思怡, 刘思璐, 尹双双, 等. 吴茱萸碱抗肿瘤的药理活性及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(9): 3390-3400.
- Xu S Y, Liu S L, Yin S S, et al. Research advances in antitumor pharmacological activities and mechanisms of evodiamine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(9): 3390-3400.
- [74] 孙强, 刘茂伦, 杨寒, 等. 吴茱萸碱通过调控 Hedgehog 信号通路诱导结肠癌 HCT-116 细胞凋亡的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 71-77.
- Sun Q, Liu M L, Yang H, et al. Evodiamine induces the apoptosis of colorectal cancer HCT-116 cells by the regulation of hedgehog signaling pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(1): 71-77.
- [75] 王琴, 南洋, 赵昱, 等. 益母草碱的药理作用和临床应用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(9): 2383-2390.
- Wang Q, Nan Y, Zhao Y, et al. Advances on pharmacological actions and clinical applications of

- leonurine [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(9): 2383-2390.
- [76] 王健, 吕雪梅, 亓立廷. 益母草碱调节 Shh/Gli1 信号通路对肝癌 SMC-7721 细胞增殖、凋亡和血管生成的影响 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(10): 1493-1500.
Wang J, Lü X M, Qi L T. Impacts of leonurine on the proliferation, apoptosis and angiogenesis of hepatoma SMC-7721 cells by regulating shh/Gli1 signaling pathway [J]. *Chin J Cell Biol*, 2023, 45(10): 1493-1500.
- [77] 姜峰玉, 孙抒. 蝙蝠葛化学成分和药理作用的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(12): 2612-2614.
Jiang F Y, Sun S. Research of pharmacological effect and chemical constituents of dauricine [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2013, 40(12): 2612-2614.
- [78] 仲丽丽, 于颖, 易娅静, 等. 蝙蝠葛酚性碱对 BxPC-3 裸鼠移植瘤 Pth1、Smo 蛋白表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(11): 2042-2047.
Zhong L L, Yu Y, Yi Y J, et al. Effects of phenolic alkaloids from *Menispermum Dauricum* on the expression of Pth 1 and Smo proteins in pancreatic cancer cell line BxPC-3 in nude mice [J]. *Prog Mod Biomed*, 2020, 20(11): 2042-2047.
- [79] 吴甜甜, 刘雪珂, 刘妙华, 等. 苦参素的免疫药理作用途径研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 234-238.
Wu T T, Liu X K, Liu M H, et al. Progress research of the immunopharmacological pathway of oxymatrine [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2020, 36(1): 234-238.
- [80] 蒋洁, 任加强, 王铮, 等. 苦参素通过 sHH 信号通路抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭能力研究 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(11): 1499-1503.
Jiang J, Ren J Q, Wang Z, et al. The inhibition effect of matrine on the proliferation and invasion ability in pancreatic cancer cells via sHH signaling pathway [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2021, 42(11): 1499-1503.
- [81] 于大海, 王战士, 赵丽珠. 毛钩藤碱在抗肿瘤作用中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2024, 38(2): 136-140.
Yu D H, Wang Z S, Zhao L Z. Research progress in the effect of Hirsutine on antitumor [J]. *Pract Oncol J*, 2024, 38(2): 136-140.
- [82] 王晨宇, 李兴旺, 张军杰, 等. 毛钩藤碱调控 Shh 信号通路对结直肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2473-2478.
Wang C Y, Li X W, Zhang J J, et al. Anti-tumor effect of hirsutine regulated Shh signaling pathway on colorectal cancer-bearing mice and effect of CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(20): 2473-2478.
- [83] 何冰倩, 周小杰, 史冬玲, 等. 麦冬皂苷 B 抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2911-2914.
He B Q, Zhou X J, Shi D L, et al. Progress on anti-tumor effects and mechanisms of ophiopogonin B [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(12): 2911-2914.
- [84] 安琪, 齐光照, 韩超. 麦冬皂苷 B 调节 Shh/Gli1 通路对肝细胞癌上皮间质转化及耐药性的影响 [J]. *世界临床药物*, 2024, 45(3): 285-293.
An Q, Qi G Z, Han C. Effects of ophiopogonin B on regulation of sonic hedgehog/glioma associated oncogene homolog 1 pathway on epithelial mesenchymal transformation and drug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *World Clin Drugs*, 2024, 45(3): 285-293.
- [85] 徐水宇, 庄怡雪, 詹志来, 等. 鸦胆子的化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5158-5170.
Xu S Y, Zhuang Y X, Zhan Z L, et al. Research progress in chemical constituents, pharmacological activity, and quality markers of *Bruceae Fructus* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(19): 5158-5170.
- [86] 熊玉龙, 陈波. 鸦胆子苦醇调节 SHH/GLI 信号通路对胃癌 MGC-803 细胞增殖、迁移和血管生成的影响 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2025, 47(11): 2825-2833.
Xiong Y L, Chen B. Effects of brusatol on the proliferation, migration, and angiogenesis of gastric cancer MGC-803 cells by regulating the SHH/GLI signaling pathway [J]. *Chin J Cell Biol*, 2025, 47(11): 2825-2833.
- [87] 魏晓楠, 杨一琼, 蔡雅慧, 等. 白藜芦醇的多效抗肿瘤作用: 机制及研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(4): 964-972.
Wei X N, Yang Y Q, Cai Y H, et al. Antitumor effect of resveratrol: Mechanism and research progress [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2025, 16(4): 964-972.
- [88] Xu Q H, Xiao Y, Li X Q, et al. Resveratrol counteracts hypoxia-induced gastric cancer invasion and EMT through hedgehog pathway suppression [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(9): 1105-1114.
- [89] 董雅楠. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 1008-1013.
Dong Y N. Research progress on anticancer mechanism of (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(4): 1008-1013.
- [90] 鲁美丽, 丁峰. 表没食子儿茶素没食子酸酯通过 Hedgehog 信号诱导结肠癌 HCT-116 细胞凋亡的机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 59-64.
Lu M L, Ding F. Mechanism study of epigallocatechin-3-gallate on inducing human colon cancer HCT-116 cell

- apoptosis through hedgehog pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2021, 37(1): 59-64.
- [91] 骆李康, 王译峰, 陈云洋, 等. 双氢青蒿素抗消化道恶性肿瘤作用及机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(4): 737-743.
- Luo L K, Wang Y F, Chen Y Y, et al. Research progress of dihydroartemisinin against gastrointestinal malignant tumors and its mechanism of action [J]. *J Mod Oncol*, 2024, 32(4): 737-743.
- [92] 秦家策. 双氢青蒿素通过 Gli3-Snail/Slug 抑制食管鳞癌细胞转移的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- Qin J C. Research on the inhibition of esophageal squamous cell carcinoma cell migration by Diphenyloctahydroartemisinin via Gli3-Snail/Slug pathway [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [93] 陈晓晶, 朱晋伟, 张晨, 等. 茶黄素抗肿瘤作用研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(12): 398-406.
- Chen X J, Zhu J W, Zhang C, et al. Research progress on anti-tumor effects of theaflavins [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2022, 43(12): 398-406.
- [94] 郭永木, 苏亚勇, 刘双平, 等. 茶黄素通过调节 Wnt/ β -catenin 和 Hedgehog 信号通路对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(1): 73-77.
- Guo Y M, Su Y Y, Liu S P, et al. Effects of theaflavins on HepG2 cell proliferation and apoptosis by regulating Wnt/ β -catenin and Hedgehog signaling pathway [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2024, 40(1): 73-77.
- [95] 洪静, 杨方瑶, 蒋立翔, 等. 天然产物活性分子毛兰素抗肿瘤作用研究进展 [J]. *生物学杂志*, 2022, 39(6): 89-93.
- Hong J, Yang F Y, Jiang L X, et al. Research progress on anti-tumor effect of natural product active molecule erianin [J]. *J Biol*, 2022, 39(6): 89-93.
- [96] 张国, 张波, 马刚, 等. 毛兰素通过 Hedgehog 信号通路调控结直肠癌 HT29 细胞的上皮间质转化和血管生成 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(8): 689-694.
- Zhang G, Zhang B, Ma G, et al. Erianin regulates epithelial-mesenchymal transformation and angiogenesis of colorectal cancer HT29 cells via the Hedgehog signal pathway [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2023, 30(8): 689-694.
- [97] 向施, 张文文, 陈慧, 等. 党参炔苷药理作用机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(10): 169-173.
- Xiang S, Zhang W W, Chen H, et al. Research progress on pharmacological mechanism of lobetyolin [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2024, 26(10): 169-173.
- [98] 孙海峰, 杨世玉, 王秀珍. 党参炔苷调节 Shh/Gli1 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(3): 177-181.
- Sun H F, Yang S Y, Wang X Z. Effects of lobetyolin on proliferation, apoptosis, and epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells by regulating the Shh/Gli1 signaling pathway [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2024, 27(3): 177-181.
- [99] 李瑛, 黄伟, 胡晓. 藏花酸的药理学研究进展 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2015, 55(1): 96-100.
- Li Y, Huang W, Hu X. Advances in pharmacological research of crocetin [J]. *J Nanchang Univ Med Sci*, 2015, 55(1): 96-100.
- [100] Zang M D, Hou J Y, Huang Y K, et al. Crocetin suppresses angiogenesis and metastasis through inhibiting sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 576: 86-92.
- [101] 沈佳奇, 李志, 周棱波, 等. 薏苡仁油主要成分及其功能性研究进展 [J]. *中国油脂*, 2020, 45(8): 90-95.
- Shen J Q, Li Z, Zhou L B, et al. Progress on main components and functions of Coix seed oil [J]. *China Oils Fats*, 2020, 45(8): 90-95.
- [102] 王韬, 费建东, 聂双发, 等. 薏苡仁油对人结肠癌细胞增殖及凋亡的影响和机制 [J]. *西部中医药*, 2021, 34(8): 11-15.
- Wang T, Fei J D, Nie S F, et al. Effects of Coix seed oil on the proliferation and apoptosis of human colon cancer cells and its mechanism [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2021, 34(8): 11-15.
- [103] 陈晓燕, 季秀海, 郁晓瑜, 等. 薏苡仁提取物对结肠癌细胞增殖、侵袭、化疗敏感性及 Shh/Gli1 通路的影响 [J]. *中国细胞生物学报*, 2025, 47(12): 3109-3119.
- Chen X Y, Ji X H, Yu X Y, et al. The effects of Coix seed extract on the proliferation, invasion, chemotherapy sensitivity, and shh/Gli1 pathway of colon cancer cells [J]. *Chin J Cell Biol*, 2025, 47(12): 3109-3119.
- [104] 满其倩, 左琳, 吕青涛. 半枝莲抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(11): 2251-2253.
- Man Q Q, Zuo L, Lyu Q T. Progress in anti-tumor effect and mechanism of *Scutellaria barbata* [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2015, 42(11): 2251-2253.
- [105] 谭漂, 万莎, 雷楠, 等. 半枝莲通过 Hedgehog 非经典信号通路抑制结肠肿瘤干细胞自我更新和分化 [J]. *中药材*, 2020, 43(3): 687-693.
- Tan L, Wan S, Lei N, et al. The inhibition of self-renewal and differentiation of colonic tumor stem cells on *Scutellaria barbata* by hedgehog non-classical signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater*, 2020, 43(3): 687-693.
- [106] 杨迎迎, 万新焕, 刘英男, 等. 垂盆草化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(18): 4341-

- 4348.
- Yang Y Y, Wan X H, Liu Y N, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Sedum sarmentosum* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(18): 4341-4348.
- [107] 白永恒. 垂盆草提取物抗胰腺癌作用及对 Hedgehog 信号的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- Bai YH. Anti-pancreatic cancer effect of *Sedum sarmentosum* extract and its impact on Hedgehog signaling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016.
- [108] 庄群川, 林明和, 魏丽慧, 等. 片仔癀对大肠癌细胞 Hedgehog 信号通路调控的体内外研究 [J]. *康复学报*, 2018, 28(1): 31-36.
- Zhuang Q C, Lin M H, Wei L H, et al. Pien tze Huang inhibites colorectal cancer cell via regulating hedgehog signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Fujian Univ Tradit Chin Med*, 2018, 28(1): 31-36.
- [109] 刘茂伦, 任珊, 杨寒, 等. 基于 Hedgehog 信号通路解析白头翁汤抗结直肠癌 HCT116 细胞机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(8): 125-132.
- Liu M L, Ren S, Yang H, et al. Baitouweng Tang suppresses colorectal cancer HCT116 cells by regulating hedgehog signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(8): 125-132.
- [110] 白杨. 基于网络药理学与 PI3K/Akt 通路探讨小陷胸汤醇提物对食管鳞癌细胞的干预机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- Bai Y. Exploring Intervention mechanism of extract from Xiaozhengchou Decoction on esophageal squamous cell cancer cells based on network pharmacology and PI3K/Akt Pathway [D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [111] 杨君, 邢向荣, 高宏, 等. 加味香砂六君子汤抑制胃癌细胞增殖、侵袭及其机制的研究 [J]. *中医学报*, 2019, 34(10): 2164-2169.
- Yang J, Xing X R, Gao H, et al. Modified Xiangsha Liujunzi decoction inhibiting proliferation, invasion of gastric cancer cells and its mechanism [J]. *Acta Chin Med*, 2019, 34(10): 2164-2169.
- [112] 关芳, 艾梦环, 王骄, 等. 蜥蜴胃康方含药大鼠血清对人 MKN-45 胃癌细胞增殖及 HHIP、Patched 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1): 76-78.
- Guan F, Ai M H, Wang J, et al. Effects of rat serum containing Liza Weikang recipe on proliferation and expression of HHIP and Patched in human MKN-45 gastric cancer cells [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(1): 76-78.
- [113] 董俊刚, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤含药血清对胃癌细胞来源分泌体诱导 BMSCs 增殖、迁移、侵袭的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44(1): 42-48.
- Dong J G, Liu X P, Li P Q, et al. Effects of Banxia Xiexin Decoction-treated serum on the proliferation, migration and invasion of BMSCs induced by gastric cancer cells derived exosomes [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(1): 42-48.
- [114] 费洪新, 张英博, 张晓杰, 等. 丹溪痛风方对胰腺癌 BxPC-3 细胞 Hedgehog 信号通路关键蛋白的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(12): 2850-2853.
- Fei H X, Zhang Y B, Zhang X J, et al. The effects of danxi gout prescription on hedgehog signaling pathway proteins of BxPC-3 cell line in the pancreatic cancer [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(12): 2850-2853.
- [115] 占静. 消癌平对肝癌组织“干性”特征的调控作用及相关通路的初步研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- Zhan J. Regulatory effect of Xiaocaiping on the “dormant” characteristics of liver cancer tissues and the preliminary study on related pathways [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2022.
- [116] 杨彦. 基于 Hedgehog-Gli1 信号通路探讨中药复方肠复康胶囊干预结肠癌血管生成的分子机制 [J]. *中医学报*, 2017, 32(11): 2035-2038.
- Yang Y. Molecular mechanism of TCM compound Chang fu Kang capsule in angiogenesis of colon cancer based on hedgehog-Gli1 signaling pathway [J]. *Acta Chin Med*, 2017, 32(11): 2035-2038.
- [117] 伏杰. 至真方调控肿瘤相关巨噬细胞抑制大肠癌耐药的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- Fu J. Research on mechanism of Zhizhenfang regulating tumor-associated macrophages to inhibit drug resistance in colorectal cancer [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[责任编辑 孙英杰]