中药调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的研究进展

李元庆[1]，高宗跃[2*]，刘一帆[1]，王成志[3]，刘 迪[1]，赵晶晶[1]，李益畅[1]
1. 河南中医药大学第二临床医学院，河南 郑州 450002
2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院，河南 郑州 450002
3. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450004

摘 要：消化道肿瘤主要包括肝癌、胃癌、结直肠癌等，因其发病率与死亡率较高、预后不良，已严重威胁人类的身心健康。现代医学在治疗消化道肿瘤时，仍面临易复发转移、消化道反应明显、耐药性等诸多挑战，导致整体治疗效果欠佳，亟需寻找更高效、更安全的治疗策略。神经源性位点缺口同源蛋白（Notch）信号通路在调控消化道肿瘤细胞的增殖、分化和迁移等方面有重要作用，并持续参与肿瘤的发生发展，因而被视为抗消化道肿瘤治疗的重要靶点。中医药具有多途径、多机制、多通路的抗肿瘤特点，且不良反应小、优势显著，已成为当前消化道肿瘤综合治疗的重要手段之一。研究表明，中药活性成分如萜类、醌类、黄酮类等，以及中药复方如消癌解毒方、调脾安肠方、鳖甲煎丸等可通过调控 Notch 及相关信号通路，诱导细胞凋亡、抑制增殖侵袭与转移、阻滞细胞周期、抑制肿瘤干细胞与血管生成、逆转上皮-间质转化（EMT）和细胞耐药性等多种途径，发挥抗消化道肿瘤效应。对近年来中药活性成分及中药复方调控 Notch 信号通路的作用机制进行梳理总结，以期为临床抗消化道肿瘤新药的研发提供新的思路与参考。

关键词：中医药；Notch 信号通路；消化道肿瘤；上皮-间质转化；凋亡
中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 4136 - 16
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.027

Research progress on traditional Chinese medicine regulating Notch signaling pathway against gastrointestinal cancers

LI Yuanqing[1], GAO Zongyue[2], LIU Yifan[1], WANG Chengzhi[3], LIU Di[1], ZHAO Jingjing[1], LI Yichang[1]
1. The Second Clinical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China
2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China
3. The First Clinical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Gastrointestinal tumors, primarily including hepatocellular carcinoma, gastric cancer, and colorectal cancer, are associated with high incidence and mortality rates as well as poor prognosis, thereby posing a severe threat to human physical and mental health. In the treatment of gastrointestinal tumors, modern medicine still faces multiple challenges, including high rates of recurrence and metastasis, prominent gastrointestinal adverse reactions, and drug resistance. These limitations result in unsatisfactory overall therapeutic efficacy and highlight the urgent need to explore more effective and safer treatment strategies. The Notch signaling pathway plays a critical role in regulating the proliferation, differentiation, and migration of gastrointestinal tumor cells and remains continuously involved in tumor initiation and progression, thus serving as an important target for anti-gastrointestinal tumor therapy. Traditional Chinese medicine possesses multi-pathway, multi-mechanism, and multi-target anti-tumor properties with minimal adverse effects and distinct advantages, and has become one of the key modalities in the comprehensive treatment of gastrointestinal tumors. Studies have demonstrated that active constituents of traditional Chinese medicine, including terpenoids, quinones, and flavonoids, as well as compound formulas such as Xiaoaijiedu Formula, Tiaopi Anchang Formula, and Biejia Jianwan, can exert anti-gastrointestinal

收稿日期：2026-06-25
基金项目：河南省科技攻关项目（262102311240）；河南省第三批中医药学科拔尖人才项目（豫卫中医药科教函〔2025〕14 号）；河南省中医药科学研究专项课题（2025ZY2014）；河南省中医药科学研究专项课题（2023ZY2103）；河南省中医药科学研究专项课题（2022ZY2027）
作者简介：李元庆（2002—），男，硕士研究生，研究方向为中医药防治肛肠病。E-mail: l1571643554@163.com
***通信作者：**高宗跃（1981—），男，博士，主任医师，硕士生导师，研究方向为中医药防治肛肠病。E-mail: hnszyygzy@126.com

tumor effects by modulating the Notch signaling pathway and related cascades. These effects are achieved through multiple mechanisms, including induction of cell apoptosis, inhibition of proliferation, invasion and metastasis, cell cycle arrest, suppression of tumor stem cells and angiogenesis, and reversal of epithelial-mesenchymal transition and drug resistance. This article systematically reviews and summarizes recent research on traditional Chinese medicine for gastrointestinal tumors. It focuses on the mechanisms by which active ingredients and compound formulas of traditional Chinese medicine regulate the Notch signaling pathway, aiming to provide new insights and references for the research and development of novel anti-gastrointestinal tumor agents.

Key words: traditional Chinese medicine; Notch signaling pathway; gastrointestinal tumors; epithelial-mesenchymal transition; apoptosis

消化道肿瘤是消化道系统恶性肿瘤的统称，主要包括结直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌以及食管癌等[1]。据统计，2022 年全球约有 2 000 万癌症新发病例，其中结直肠癌 9.6%、胃癌 4.9%、肝癌 4.3%；在死亡率方面，结直肠癌 9.3%、肝癌 7.8%、胃癌 6.8%、胰腺癌 4.8%、食管癌 4.6%[2]，表明防治消化道肿瘤已成为急需解决的重大卫生问题。目前，西医治疗手段如手术、放化疗、免疫及靶向治疗虽有一定进展，但仍存在转移复发率高、不良反应显著和耐药现象突出等问题[3]。因此，探索更有效、安全且耐受性良好的治疗策略尤为迫切。近年来，中医药在抗消化道肿瘤领域备受关注，可通过多途径、多层次、多通路的协同作用，发挥显著抗消化道肿瘤效应[4]。神经源性位点缺口同源蛋白（Notch）信号通路作为一种高度保守的细胞信号转导机制，在肿瘤的发生发展中呈现复杂功能[5]。研究证实，多种中药成分及复方可调控 Notch 信号通路，通过诱导细胞凋亡、抑制增殖侵袭与转移、阻滞细胞周期、抑制肿瘤干细胞与血管生成、逆转上皮-间质转化（EMT）和细胞耐药性等途径发挥治疗消化道肿瘤作用。本文总结中医药通过调控 Notch 信号通路，在抑制结直肠癌、肝癌、胃癌等消化道肿瘤中的作用机制，以期为相关研究与临床实践提供参考。

1　Notch 信号通路

Notch 信号通路是一种在进化上高度保守的细胞间通讯系统，参与多细胞生物的发育、分化、增殖及凋亡等关键过程[6]。该通路主要由 Notch1～4 受体、δ 样配体 1/3/4（DLL1/3/4）和锯齿状配体 1/2（JAG1/2）、转录因子 CBF1/重组结合蛋白 Jκ（CSL，CBF1/RBP-Jκ）及下游靶基因，如发状分裂相关增强子/hairy 相关转录因子（HES/HEY）家族等组成，其信号传递依赖细胞间直接接触[7]。Notch 信号通路主要分为经典途径（CBF-1/RBP-Jκ 依赖途经）和非经典途径。经典途径 Notch 受体需经 3 次酶切：Notch 前体在高尔基体内经 furin 样蛋白酶切，形成胞外域（NECD）与跨膜-胞内域的非共价异源二聚体；配体结合后，解整合素金属蛋白酶（ADAM）切割胞外域邻近区域，释放 NECD；γ-分泌酶复合物切割跨膜区，释放胞内域（NICD）。NICD 转位入核后，与 CSL 结合并招募共激活因子（如 Mastermind），形成转录复合物，解除 CSL 的转录抑制状态，激活 HES/HEY 等靶基因，调控细胞命运[8]。非经典途径包括 NICD 不依赖 CSL，直接与缺氧诱导因子-α（HIF-α）、核因子 κB（NF-κB）等非经典信号分子互作，或调控 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子（JAK/STAT）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）等信号通路；以及 Notch 受体可不依赖配体而激活，从而调控转录、代谢等生物学过程，拓展 Notch 信号多样性并参与肿瘤发生发展[9]。

2　Notch 信号通路与消化道肿瘤

Notch 信号通路在消化道肿瘤的发生发展中的调控作用是复杂且双向的，具有显著的情境依赖性和亚型特异性[10]。该通路可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移、调控 EMT、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞耐药性和调控肿瘤干细胞等作用机制，从而影响消化道肿瘤的病理进程。

2.1　诱导消化道肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种常见的程序性死亡形式，对维持细胞稳态意义重大，也是抗肿瘤研究的重要方向。其主要分为死亡受体介导的外源性路径和线粒体启动的内源性路径。其中外源性凋亡由死亡受体与配体结合触发后招募衔接蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8（Caspase-8）前体，形成死亡诱导信号复合物（DISC），直接激活下游效应 Caspase[11]。而内源性凋亡通过线粒体损伤和 DNA 损伤等细胞内应激，激活 B 淋巴细胞瘤-2 基因（Bcl-2）相关 X

蛋白（Bax）、Bcl-2 同源拮抗杀伤蛋白（Bak）等促凋亡蛋白并寡聚化导致细胞色素 C 释放，并与凋亡蛋白酶激活因子-1（Apaf-1）等形成凋亡小体激活 Caspase；内质网应激也可通过蛋白与钙离子的变化经多种信号通路参与凋亡[12]。2 条途径都通过 Caspases 级联反应，裂解聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）等关键功能酶及细胞骨架等结构蛋白，引发细胞皱缩、染色质浓缩、凋亡小体形成等形态改变，最终经吞噬细胞清除实现无炎症死亡[13]。Notch 信号通路在多种消化道肿瘤中发挥关键调控作用，研究表明，下调 Notch1 及发状分裂相关增强子 1（Hes1）表达，抑制 Notch 信号通路，可通过多重机制产生抗肿瘤效应，例如在肝癌中，可上调 Caspase-3 表达诱导肿瘤细胞凋亡[14]；在胃癌中，可上调 Bax 表达，并下调 Bcl-2 表达，从而促进肿瘤细胞凋亡[15]。此外，抑制 Notch 信号通路可增强结直肠癌细胞对放化疗的敏感性，通过促进肿瘤细胞凋亡提升放化疗效果[16]。然而也有研究得出相悖结论，认为在部分胃癌细胞中，Notch2 表达水平升高反而可促进肿瘤细胞凋亡，但其确切机制仍待明确[17]。

2.2 抑制消化道肿瘤细胞增殖、侵袭和转移

肿瘤细胞的异常增殖是原发灶形成的基础，其随后获得的侵袭与迁移能力则驱动了局部浸润和远端转移，这一级联过程是肿瘤恶性进展的核心[18]。肿瘤侵袭是指癌细胞向邻近组织突破，关键在于 EMT 减弱细胞黏附性，增强其运动能力[19]；基质金属蛋白酶（MMPs）通过降解细胞外基质（ECM）和帮助肿瘤细胞逃避免疫系统识别，从而提高其侵袭能力[20]。转移机制是肿瘤细胞扩散至远端器官并形成继发肿瘤，癌细胞经血管生成和内渗进入循环系统，并通过形成外囊泡（EVs）、血小板聚集等方式提高自身活性[21]。研究显示，抑制 Notch 信号通路可降低多种消化道肿瘤的增殖、侵袭和转移能力，例如胃癌中下调 Notch1 表达，上调 Numb 表达，可抑制 Notch 信号通路，从而抑制其恶性生物学行为[22]；肝癌中下调 Notch1、Jagged1 表达，可抑制 Notch 通路，有效遏制其不良演进[23]；胰腺癌中 miR-124 下调 Jagged1 表达，可抑制 Notch 信号通路，进而阻滞肿瘤进程[24]。

2.3 阻滞消化道肿瘤细胞周期

细胞周期紊乱是肿瘤细胞失控性增殖的重要原因[25]，一方面，肿瘤细胞中细胞周期蛋白 D（CyclinsD）、周期蛋白依赖性激酶 4/6/2（CDK4/6/2）等促周期因子过表达，能够逃逸 G_1/S 检查点的负向调控，推动细胞提前进入 S 期[26]；髓细胞增生原癌基因（MYC）、大鼠肉瘤原癌基因（RAS）等原癌基因激活及 PI3K/Akt、RAS/丝裂原活化蛋白激酶（RAS/MAPK）等信号通路异常可放大增殖信号并提高 Cyclin/CDK 复合物活性[27-28]。另一方面，周期抑制因子功能丧失会加剧周期失调，如 p16、p21 等 CDK 抑制因子的失活[29]。此外，还有 DNA 损伤应答（DDR）缺陷等因素共同导致肿瘤细胞增殖失控[30]。研究显示，通过下调 Notch1、Hes1 表达，可抑制 Notch 信号通路，进而下调 Cyclin D1 表达，上调 p27 表达，最终阻滞肝癌细胞于 G_0/G_1 期[31]；同样在胃癌中，通过下调 Notch1、Hes1 及 Jagged1 表达，可抑制 Notch 通路，将细胞阻滞于 G_0/G_1 期，最终抑制其恶性进展[32]。

2.4 抑制消化道肿瘤干细胞

肿瘤干细胞（CSCs）是肿瘤组织中具有自我更新、多向分化特征的细胞亚群，能够驱动肿瘤的发生发展与转移复发[33]。消化道肿瘤干细胞（GCSCs）标志物包括 CD44、Sox2、Oct4 等，可源于正常干细胞恶性转化，也可源于癌细胞获得干细胞特性。GCSCs 受 Notch、Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）等关键信号通路调控[34]，同时，免疫细胞、成纤维细胞、缺氧条件等肿瘤微环境因素对其特性维持也有重要作用[35]。并且，GCSCs 对放化疗的显著抵抗性也是导致治疗效果差、肿瘤易复发转移的重要原因[36]。研究证实，通过下调 Notch1/2/3 表达，可抑制 Notch 信号通路，从而下调干性相关因子 CD133、Sox2、Oct4 及 SALL4 表达，进而降低胃癌[37]、结直肠癌[38]及食管癌[39]的肿瘤细胞干性，为治疗上述消化道肿瘤提供有效策略。

2.5 抑制消化道肿瘤血管生成

血管生成是在原有血管上形成新生血管网络的过程，能够促进肿瘤的生长转移[40]。其核心是促血管生成因子与抑制因子失衡。缺氧状态下，HIF-1α 因羟基化受限而稳定表达，并与 HIF-1β 形成转录复合物，结合缺氧反应元件（HRE），上调血管内皮生长因子（VEGF）等血管生成相关因子的表达，从而促进肿瘤血管生成[41]。肿瘤微环境中的 M2 型巨噬细胞（M2-TAMs）、肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）等也通过分泌促血管因子参与该过程[42]。最终紊乱、高渗透等血管结构异常加剧缺氧，形成恶性循环，促进肿瘤发展[43]。在胃癌中，双特异性

抗体 ABL001 联合伊立替康可下调 Notch、DLL4 表达，进而抑制 Notch 通路，并降低 VEGF 表达，最终抑制肿瘤血管生成[44]；在食管鳞癌中，通过下调 Notch1、泛素特异性蛋白酶 5（USP5）、信号转导与转录激活因子 3（STAT3）表达，可抑制 Notch 通路，进而降低 VEGF 表达，从而抑制血管生成，最终延缓或阻断肿瘤进展[45]；在结直肠癌中，通过下调 Notch1、DLL4、Hes1 表达，可抑制 Notch 通路，进而降低 α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）和 CD34 表达，从而抑制肿瘤血管生成[46]。

2.6　抑制消化道肿瘤 EMT

EMT 是消化道肿瘤细胞增强迁移、侵袭、转移能力的关键过程[47]。EMT 受转化生长因子-β（TGF-β）、Wnt、Notch 等多条信号通路协同调控，这些信号通路会激活蜗牛转录因子（Snail）、扭曲转录因子（Twist）等核心转录因子，进而抑制上皮性钙黏蛋白（E-cadherin）等上皮标志物表达，上调神经性钙黏蛋白（N-cadherin）、波形蛋白（Vimentin）等间质标志物表达[48]，同时，肿瘤微环境中 HIF-α 会过度活化 TGF-β 等通路；MMPs 会降解 ECM 和细胞黏附蛋白，以及 DNA 甲基化等表观遗传机制和多种因素会进一步破坏细胞黏附性并增强运动性，促进 EMT 进程，影响肿瘤进展[49]。通过下调 Notch1 表达，可抑制 Notch 通路，进而上调 E-cadherin 等表达，下调 Vimentin、锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1（ZEB1）等表达，从而逆转 EMT 进程，抑制肝癌[50]、食管癌[51]、结肠癌[52]等的发生发展。

2.7　逆转消化道肿瘤细胞耐药性

耐药性是导致肿瘤疗效降低、预后不良甚至治疗失败的重要因素，其机制包括药物外流增加、药物摄取与活性减少、细胞抗凋亡增强等多方面[53]，例如，P-糖蛋白（P-gp）等药物外排泵过表达，降低胞内药物浓度[54]；凋亡信号通路失调，凋亡抑制蛋白（IAPs）过表达，阻滞 Caspase 级联反应，阻碍细胞凋亡[55]；DNA 损伤修复能力增强，碱基切除修复（BER）、核苷酸切除修复（NER）、错配修复（MMR）等 DNA 修复通路过度活化，可修复药物诱导损伤，逃避凋亡[56]；缺氧、酸中毒等肿瘤微环境因素通过旁分泌、物理屏障等限制药物递送与作用[57]。通过下调 Notch1 表达，抑制 Notch 信号通路，可下调耐药蛋白 P-gp、多药耐药相关蛋白 1（MRP1）表达，从而逆转胆管癌细胞对 5-氟尿嘧啶耐药性[58]；下调 YTHDF1 表达，可进而降低 Notch 表达，抑制 Notch 信号通路，该通路抑制能够诱导结直肠癌细胞凋亡，并提高其对奥沙利铂、5-氟尿嘧啶的敏感性[59]；此外，微小蛋白 N1DARP 可下调 Notch1 表达，进而抑制 Notch 信号通路，最终可逆转胰腺癌细胞的化疗耐药[60]。

3　中药调控 Notch 信号通路治疗消化道肿瘤

中医认为，消化道肿瘤的核心病机为“邪毒未尽，正气亏虚，痰瘀胶结”，治疗时多选用清热解毒、补气养血、活血化瘀等功效的中药，并根据不同的“病、证、症”来应用配伍。中药活性成分是中药发挥疗效的关键组分，中药复方则体现中医的整体观念、辨证论治 2 大诊疗基石。研究发现，一些中药活性成分与中药复方可调控 Notch 及其互作通路，通过多机制来治疗消化道肿瘤。中药调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制总结见图 1。

3.1　中药活性成分

3.1.1　萜类　中药萜类活性成分来源广泛，药理作用显著，抗癌应用前景广阔[61]。苍术酮是从苍术中分离的萜类活性成分，具有抗肿瘤、提高免疫力等作用[62]。苍术酮通过下调 Notch1、Jagged1、Hes1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可上调 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达，诱导肝癌 Bel/Fu 细胞凋亡；同时该成分还可下调 P-gp、MRP1 表达，逆转该细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性，并降低其侵袭能力[63]。芍药苷是取自芍药的萜类活性成分，具有抗肿瘤、保肝等广泛药理作用[64]。研究发现，芍药苷可下调 Notch-1、Hes-1 表达，抑制 Notch/Hes 信号通路，该成分还可诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡，同时抑制该细胞增殖与侵袭[65]。紫苏醇是从紫苏中提取的萜类成分，具有广谱、高效且低毒的抗肿瘤活性[66]。研究发现，紫苏醇可下调 Notch-1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可提高 Caspase-3 活性，诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡；同时该成分还可降低该细胞增殖活性，并阻滞细胞周期[67]。马齿苋醇是来自马齿苋的萜类活性成分，具有较大的抗肿瘤潜力[68]。马齿苋醇可下调 Notch1、Notch2 表达，抑制 Notch 信号通路，该成分还可诱导结直肠癌 HT29 细胞及 HT29 干细胞凋亡，并将 HT29 干细胞增殖阻滞于 G_2/M 期[69]。

3.1.2　醌类　中药醌类活性成分可通过诱导肿瘤细胞凋亡、调控肿瘤微环境等途径，发挥显著的抗肿瘤作用[70]。白花丹醌是从白花丹中提取的醌类化合物，具有显著的抗肿瘤作用[71]。白花丹醌可降低

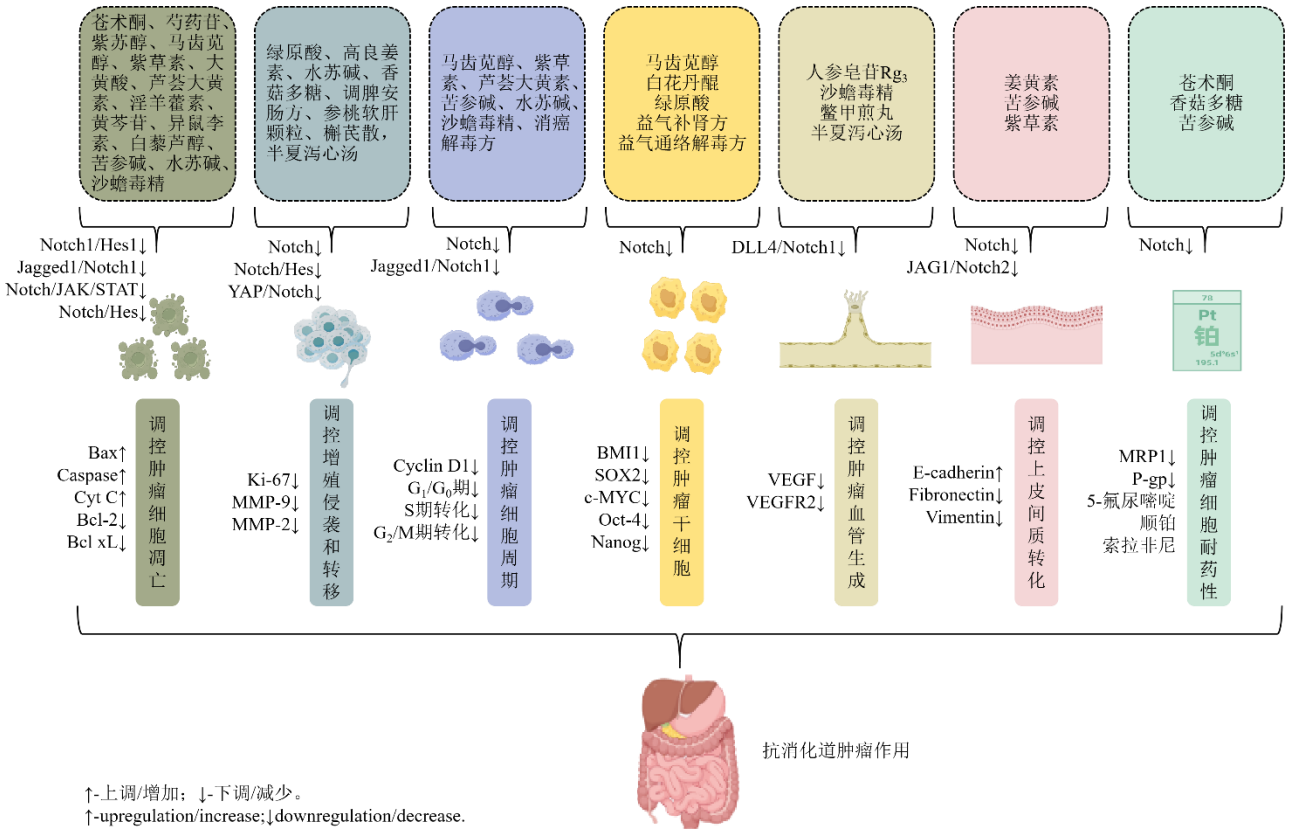


图 1　中药调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制

Fig. 1　Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating Notch signaling pathway against gastrointestinal cancers

Notch 信号通路相关基因的 mRNA 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可下调上皮细胞黏附分子（EpCAM）表达，抑制 SRY 盒转录因子 9（Sox9）转录，并降低干性因子 B 细胞淋巴瘤 Mo-MLV 插入区域 1（BMI1）、原癌基因蛋白（c-MYC）、八聚体结合转录因子 4（Oct-4）及 Nanog 同源盒转录因子（Nanog）的表达，最终抑制肝癌 HepG2 干细胞的增殖、生长和迁移[72]。紫草素是取自紫草的醌类化合物，具有显著抗肿瘤活性[73]。研究显示，紫草素通过下调 Notch、HES1、HEY1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可上调 E-cadherin 表达，下调 N-cadherin、Vimentin 表达，从而阻断 EMT 进程；此外，紫草素可提高 Bax、cleaved Caspase-3 表达，并降低 Bcl-2 表达，诱导肝癌 Huh-7 细胞凋亡；同时，该成分可将该细胞阻滞于 G_1/G_0 期，从而抑制细胞周期进程[74]。大黄酸是来自大黄的醌类化合物，具有抑制肿瘤细胞生长、侵袭和转移的作用[75]。大黄酸可下调 Notch、JAK2、STAT3 表达，抑制 Notch/JAK/STAT 信号通路，该成分还可上调 Bax、Cyt C、Caspase-3 表达，降低 Bcl-2 表达，诱导胃癌 HGC-27 细胞凋亡，并抑制该细胞增殖与迁移[76]。芦荟大黄素存在于多种中药中，属于醌类活性成分，在抗肿瘤领域有显著优势[77]。芦荟大黄素可降低 Notch-1、p-Akt、NF-κB 等表达，抑制 Notch-1/Akt/NF-κB 信号通路，该成分还可上调 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达，诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡；同时该成分可阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期，并抑制 SGC-7901 细胞的增殖、迁移和侵袭[78]。

3.1.3　黄酮类　黄酮类活性成分存在于多种中药中，可通过诱导凋亡、阻滞细胞周期等机制产生抗癌效应[79]。高良姜素是来自高良姜的黄酮类化合物，对肿瘤表现出良好疗效[80]。高良姜素可下调 Jagged1、Notch1、Hes1 蛋白表达，抑制 Notch/Hes 信号通路，该成分还可显著抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖、迁移、侵袭[81]。淫羊藿素是从淫羊藿中提取的黄酮类活性成分，已被证实有良好抑瘤作用[82]。淫羊藿素可通过下调 Notch1、Notch2、Notch3 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可上调

Caspase-3 表达，诱导肝癌 H22 细胞凋亡；同时，该成分可降低 Ki67 表达，抑制 H22 细胞增殖[83]。黄芩苷是从黄芩中提取的活性成分，在抗肿瘤、肠道菌群调节等领域效果明显[84]。黄芩苷通过下调 Jagged1、Notch1、Hes1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可促进结肠癌 SW480 细胞凋亡，并显著抑制其增殖[85]。研究发现，异鼠李素可下调 Notch1 表达，抑制 Notch 信号通路，该成分还可上调 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达，诱导肝癌 Hep-G2 细胞凋亡，并抑制其增殖[86]。

3.1.4　多酚类　多酚类是中药中一类重要的活性成分，可通过诱导肿瘤细胞凋亡及抑制增殖、迁移与侵袭等机制发挥抗肿瘤疗效[87]。白藜芦醇可下调 Notch1、Jagged1、缺口胞内域 1（NICD1）、c-MYC 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可提高 Bax/Bcl-2 值，诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡，并抑制其增殖、生长及迁移[88]。姜黄素是姜黄中提取的多酚类活性成分，抗肿瘤活性显著[89]。姜黄素可下调 p-JAG1、p-Notch1、p-Notch2 表达，抑制 JAG1/Notch2 通路，该成分还可上调 E-cadherin 表达，下调 N-cadherin、Vimentin 表达，阻滞结肠癌 HCT116 细胞 EMT 进程；同时还可抑制 HCT116 细胞增殖、迁移和侵袭[90]。绿原酸是分离自金银花的多酚类成分，可从多机制发挥抗癌效果[91]。绿原酸可下调 Notch1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可下调 SRY 盒转录因子 2（SOX2）及 BMI1 表达，抑制食管癌 KYSE180、KYSE510 细胞的干性，并显著抑制其增殖、侵袭和转移[92]。

3.1.5　生物碱类　中药生物碱种类繁多、药理作用多效，可从多环节、多靶点、多途径应用于肿瘤治疗[93]。苦参碱可下调 Notch1、Jagged1 及 Hes1 表达，抑制 Notch 信号通路，该成分还可下调 N-cadherin、Vimentin 表达，上调 E-cadherin 表达，逆转肝癌 HepG2 细胞 EMT 进程，并由此逆转其对索拉非尼的耐药；此外，苦参碱与索拉非尼联用可诱导耐药 HCC 细胞凋亡，并将细胞周期阻滞于 G_1 期，还可抑制其增殖、侵袭和迁移[94]。水苏碱是益母草中的生物碱活性成分，能有效抑制癌细胞恶性行为[95]。水苏碱可下调 Notch-1、Hes 表达，抑制 Notch-1/Hes 信号通路，同时该成分可上调 Bax 表达，诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡；还可下调 CyclinD1、MMP-2 表达，阻滞细胞周期，并抑制其增殖、迁移和侵袭[96]。

3.1.6　皂苷类　皂苷类化合物抗肿瘤机制丰富，不良反应低，在抗肿瘤药物研发中极具价值[97]。研究表明，人参皂苷 Rg_3 可下调 DLL4、Notch1、Hes1 表达，抑制 DLL4/Notch1 信号通路，其还可降低 VEGF、VEGFR2、RBP-Jκ 表达，抑制氧化偶氮甲烷（AOM）/葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的结直肠癌血管生成；此外，人参皂苷 Rg_3 还可显著减少肿瘤细胞数量与体积，抑制结直肠癌细胞的增殖[98]。

3.1.7　多糖类　研究发现，香菇多糖可下调 p-STAT3/STAT3、Notch1、Hes1 表达，抑制白细胞介素 6/STAT3/Notch（IL-6/STAT3/Notch）信号通路，同时该成分可降低 Ki-67 核增殖抗原（Ki-67）与 MMP-9 表达，抑制胰腺癌 Capan-1 细胞的增殖与迁移；还可下调 MRP1、P-gp 表达，可逆转该细胞顺铂耐药性[99]。

3.1.8　其他类　沙蟾毒精可下调 Notch1、Jagged1、HES1 表达，抑制 Notch 信号通路，同时其可上调 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达，诱导结肠癌细胞 HCT116 凋亡；该成分还可下调 Cyclin D1 表达，阻滞细胞周期进程，抑制细胞增殖；下调 DLL4 表达，抑制肿瘤血管生成[100]。

中药活性成分调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制总结见表 1。

3.2　中药复方

中医药治疗消化道肿瘤以“治病求本、标本兼顾”为目标，坚持“祛邪解毒、扶正固本”的治疗方法，显现出良好的治疗效果。研究发现，中药复方如消癌解毒方、益气通络解毒方、参桃软肝颗粒等可通过抑制 Notch 通路，阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、降低肿瘤干细胞活性、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，最终发挥显著的抗消化道肿瘤作用。

3.2.1　祛邪解毒类　消癌解毒方由白花蛇舌草、山慈菇等组成，具有清热散结、消癌解毒功效。消癌解毒方可下调 Notch1、Hes1 表达，抑制 Notch1/Hes1 通路，该方还可上调 P21、P27 表达，下调 CDK1、Cyclin A2、Cyclin B1 表达，进而阻滞结肠癌 HCT-116 细胞于 G_2/M 期[101]。益气通络解毒方主要由旋覆花、代赭石等组成，具有祛瘀解毒、益气通络作用。该方可下调 NICD、Hes 表达，抑制 Notch/Hes 信号通路，其还可下调 P65 和 Sox2、Oct4 表达，降低食管鳞癌细胞 KYSE150 的干细胞特性；还可抑制该细胞的增殖和转移，并诱导其凋亡[102]。参桃软

表 1 中药活性成分调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制

Table 1 Mechanisms of active ingredients from traditional Chinese medicine regulating Notch signaling pathway against gastrointestinal cancers

分类	成分	来源	细胞/动物模型	剂量	调控 Notch 信号通路	作用机制
萜类	苍术酮[63]	苍术	肝癌 Bel/Fu 细胞	4、8、16、32、64 μmol·L^{-1}	Notch1、Hes1、Jagged1↓；Notch 信号通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑；P-gp、MRP1↓，耐药性↓；侵袭↓
	芍药苷[65]	芍药	肝癌 HepG2 细胞	25、50、75 μmol·L^{-1}	Notch1、Hes-1↓；Notch/Hes 信号通路↓	凋亡↑，增殖、侵袭↓
	紫苏醇[67]	紫苏	结肠癌 SW 480 细胞	1、5、10 μg·mL^{-1}	Notch1↓；Notch 信号通路↓	Caspase-3↑，凋亡↑；Rspo3↓，细胞周期、增殖、侵袭↓
	马齿苋醇[69]	马齿苋	结直肠癌 HT-29 细胞	30、60、120、240 mg·L^{-1}	Notch1、Notch2↓；Notch 信号通路↓	凋亡↑，增殖、细胞周期↓
醌类	白花丹醌[72]	白花丹	肝癌 HepG2 细胞	5.0、7.5、10.0 μmol·L^{-1}	Notch mRNA↓；Notch 信号通路↓	Ep CAM、Sox9、BMI1、c-MYC、Oct-4、Nanog↓，干细胞增殖、迁移↓
	紫草素[74]	紫草	肝癌 Huh-7 细胞	1、2、4 μmol·L^{-1}	Notch1、HES1、HEY1↓；Notch 信号通路↓	E-cadherin↑，N-cadherin、Vimentin↓，EMT↓；Bax、cleaved Caspase-3↑，Bcl-2↓，凋亡↑；细胞周期↓
	大黄酸[76]	大黄	胃癌 HGC-27 细胞	5、10、20 mg·L^{-1}	Notch、JAK2、STAT3↓；Notch/JAK/STAT 信号通路↓	Bax、Cyt C、Caspase-3↑，Bcl-2↓，凋亡↑；增殖、迁移↓
	芦荟大黄素[78]	芦荟	胃癌 SGC-7901 细胞	10、30、50 μmol·L^{-1}	Notch1、p-Akt、NF-κB↓；Notch-1/Akt/NF-κB 信号通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑；细胞周期↓，增殖、迁移、侵袭↓
黄酮类	高良姜素[81]	高良姜	胰腺癌 PANC-1 细胞	20、40、80 μmol·L^{-1}	Jagged1、Notch1、Hes1↓；Notch/Hes 信号通路↓	增殖、迁移、侵袭↓
	淫羊藿素[83]	淫羊藿	肝癌 H22 细胞，BALB/c 小鼠构建肝癌原位移植模型	20、40、60、80、100 μmol·L^{-1}	Notch1、Notch2、Notch3↓；Notch 信号通路↓	Caspase-3↑，凋亡↑；增殖↓
	黄芩苷[85]	黄芩	结肠癌 SW480 细胞株	10、20、30、40 μmol·L^{-1}	Jagged1、Notch1、Hes1↓；Notch 信号通路↓	凋亡↑，增殖↓
	异鼠李素[86]	银杏	肝癌 HepG2 细胞	10、20、40、60、80 μmol·L^{-1}	Notch1↓；Notch 通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑；增殖↓
多酚类	白藜芦醇[88]	虎杖	结肠癌 HCT 116 细胞	7.5、15、30 μg·mL^{-1}	Notch1、Jagged1、NICD1、c-MYC↓；Notch 信号通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑；增殖、迁移↓
	姜黄素[90]	姜黄	结肠癌 HCT 116 细胞	50 μg·mL^{-1}	p-JAG1、p-Notch1、p-Notch2↓；JAG1/Notch2 信号通路↓	E-cadherin↑，N-cadherin、Vimentin↓，EMT↓；增殖、迁移、侵袭↓

表 1（续）

分类	成分	来源	细胞/动物模型	剂量	调控 Notch 信号通路	作用机制
多酚类	绿原酸[92]	金银花	4-NQO 诱导食管癌小鼠，食管癌 KYSE180、KYSE510 细胞	50 μmol·L^{-1}	Notch1；Notch 信号通路↓	SOX2、Bmi1↓，肿瘤干细胞↓；增殖、侵袭、转移↓
生物碱类	苦参碱[94]	苦参	肝癌 HepG2 细胞，BALB/c-Nude 裸鼠	0.002 5、0.050 0、0.100 0、0.200 0、0.400 0、0.800 0、1.600 0、3.200 0、6.400 0 mg·mL^{-1}	Notch1、Jagged1、Hes1↓；Notch 信号通路↓	N-cadherin、Vimentin↓，E-cadherin↑，EMT↓；耐药↓
	水苏碱[96]	益母草	胃癌 MGC-803 细胞	20、40、80 mol·L^{-1}	Notch-1、Hes↓；Notch-1/Hes 信号通路↓	Bax↑，凋亡↑；CyclinD1、MMP-2↓，细胞周期、增殖、迁移、侵袭↓
皂苷类	人参皂苷[98]	人参	AOM/DSS 诱导结直肠癌小鼠	80 μmol·L^{-1}	DLL4、Notch1、VEGF、VEGFR2、RBP-Hes1↓；DLL4/Notch1 信号通路↓	Jκ↓，血管生成↓；增殖↓
多糖类	香菇多糖[99]	香菇	胰腺癌 Capan-1 细胞	7.5、15.0、30.0、60.0、120.0、240.0 μg·mL^{-1}	p-STAT3/STAT3、Notch1、Hes1↓；IL-6/STAT3/Notch 信号通路↓	Ki-67、MMP-9↓，增殖、迁移↓；MRP1、P-gp↓，耐药↓
其他类	沙蟾毒精[100]	蟾酥	结肠癌 HCT 116 细胞	100、200、300 nmol·L^{-1}	Notch1、Jagged1、HES1↓；Notch 信号通路↓	Bax↑，Bcl-2↓，凋亡↑；Cyclin D1↓，细胞周期↓；DLL4↓，血管生成↓

↑-上调/增加；↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

肝颗粒主要由西洋参、桃仁等组成，具有清肝泻火、活血消癥功效。参桃软肝颗粒可下调 RBPJ、Notch1 表达，抑制 Notch 信号通路，该方还可抑制肝癌 Huh7、HepG2 细胞增殖、迁移和侵袭[103]。槲芪散由槲寄生、生黄芪等组成，具有利湿解毒，通络消癥功效，该方可下调 TAZ、Cyr61、Notch1、Notch2 和 Jagged1 表达，抑制 YAP/Notch 信号通路，同时该方还可抑制肝内胆管癌 QBC-939 细胞的增殖与迁移[104]。半夏泻心汤由清半夏、黄芩等组成，具有寒热平调、消痞散结功效，该方可下调 Notch1、Dll4、Jagged1、Hes1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可下调 VEGFA 表达，抑制胃癌的血管生成；同时还可下调 Ki-67 表达，抑制胃癌细胞的增殖与侵袭[105]。

3.2.2　扶正固本类　调脾安肠方由党参、黄芪等组成，具有益气健脾、疏肝养血之功效，在人结肠癌 HCT-116 细胞建立的裸鼠结肠癌肝转移模型中，该方可上调抑癌基因 miR-34a-5p 表达，下调 Notch1、NF-κB p65 表达，抑制 Notch1/NF-κB 通路，同时该方还可抑制 CRC 细胞的增殖、迁移和血管生成，抑制裸鼠结肠癌肝转移[106]。益气补肾方由黄芪、女贞子等组成，具有健脾补气、滋阴补肾等功效，该方可上调抑癌基因 miRNA-139-5p 表达，下调 Notch1、Jagged1 表达，抑制 Notch 信号通路，其还可下调 CD44、Ep CAM 表达，抑制胃癌细胞 AGS、SGC-7901 及胃癌干细胞的增殖与转移[107]。

3.2.3　其他类　鳖甲煎丸由鳖甲、桃仁等组成，具有活血化瘀、软坚散结功效，该方可下调肝癌 Bel-7402 细胞中 VEGF、Dll4 表达，抑制 VEGF/DLL4/Notch 信号通路，其还可抑制肝癌血管生成，最终发挥抗癌作用[108]。

中药复方调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制总结见表 2。

表 2 中药复方调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制

Table 2 Mechanisms of Chinese herbal formulas regulating Notch signaling pathway against gastrointestinal cancers

分类	中药复方	组成	细胞/动物模型	剂量	调控 Notch 信号通路	作用机制
祛邪解毒类	消癌解毒方[101]	白花蛇舌草、山慈菇等	结肠癌 HCT-116 细胞	含药血清 (兔 40 g·kg^{-1} ig 制备) 5%、10%、15%	Notch1、Hes1↓；Notch1/Hes1 信号通路↓	P21、P27↑，CDK1、Cyclin A2、Cyclin B1↓，细胞周期↓
	益气通络解毒方[102]	旋覆花、代赭石等	食管鳞癌 KYSE150 细胞	制备冻干粉 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00、4.16、8.00、16.00 g·L^{-1}	NICD、Hes↓；Notch/Hes 信号通路↓	P65、Sox2、Oct4↓，肿瘤干细胞↓；凋亡↑，增殖、转移↓
	参桃软肝颗粒[103]	西洋参、桃仁等	肝癌 Huh7、HepG2 细胞；Huh7 移植瘤裸鼠	颗粒剂 0.3、0.6、1.2 mg·mL^{-1} (细胞)；颗粒剂 2、4、8 g·kg^{-1} (动物)	RBPJ、Notch1↓；Notch 信号通路↓	增殖、迁移、侵袭↓
	槲芪散[104]	槲寄生、生黄芪等	肝内胆管癌 QBC-939 细胞，sgp19-KRas 小鼠模型	23.5 mg·mL^{-1} (细胞)；生药 77.6 g·kg^{-1} (动物)	TAZ、Cyr61、Notch1、Notch2、Jagged1↓；YAP/Notch 信号通路↓	增殖、迁移↓
	半夏泻心汤[105]	清半夏、黄芩等	*N*-甲基-*N*'-硝基-*N*-亚硝基胍 (MNNG) 诱导胃癌模型大鼠	生药 0.495 g·mL^{-1}，10 mL·kg^{-1}	Notch1、Dll4、Jagged1、Hes1↓；Notch 信号通路↓	VEGFA↓，血管生成↓；Ki67↓，增殖、侵袭↓
扶正固本类	调脾安肠方[106]	党参、黄芪等	结肠癌 HCT-116 细胞建立裸鼠结肠癌肝转移模型	生药 0.4 g	miR-34a-5p↑，Notch1、NF-κB p65↓；Notch1/NF-κB 信号通路↓	增殖、迁移、血管生成↓
	益气补肾方[107]	黄芪、女贞子等	胃癌 AGS、SGC-7901 细胞	生药 3 g·mL^{-1}，含药血清 10%	mi RNA-139-5p↑，Notch1、Jagged1↓；Notch 信号通路↓	CD44、Ep CAM↓，肿瘤干细胞、增殖、转移↓
其他类	鳖甲煎丸[108]	鳖甲、桃仁等	肝癌 Bel-7402 细胞	生药 0.57、1.13、2.26 g·mL^{-1}，制备含药血清	VEGF、Dll4↓；VEGF/DLL4/Notch 信号通路↓	血管生成↓

↑-上调/增加；↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

4 结语与展望

通过总结中药活性成分与中药复方调控 Notch 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制发现；（1）中药活性成分研究方面，萜类、醌类及黄酮类化合物相关成果较为丰富，而皂苷类、多糖类等成分尚待进一步研究；同时相关中药复方多为经验方和自拟方，经典名方半夏泻心汤、鳖甲煎丸的抗消化道肿瘤效果也得到证实，进一步表明中医药对该疾病具有切实价值。（2）调控 Notch 信号通路方面，相关研究对该通路均呈现以抑制为主的调控特征，多数活性成分与中药复方能够有效下调 Notch1、Jagged1、Hes1 等相关蛋白，从而抑制 Notch 信号通路，进而调控 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Cyclin D1、E-cadherin、Vimentin、VEGF 等下游蛋白，从而通过多种机制发挥抗消化道肿瘤作用。（3）作用机制方面，现有研究多集中在调控细胞凋亡、增殖侵袭转移、细胞周期等方面，而血管生成、EMT、细胞耐药性相关研究较少。此外，苍术酮、紫苏醇、水

苏碱、沙蟾毒精以及益气通络解毒方、半夏泻心汤、调脾安肠方、益气补肾方等具有多机制协同特点；而部分中药与复方则表现为单一机制作用，如高良姜素、参桃软肝颗粒、槲芪散等主要通过抑制增殖、迁移、侵袭发挥作用，消癌解毒方与鳖甲煎丸分别通过抑制细胞周期与血管生成发挥作用。（4）靶点疾病方面，不同类别成分和复方均可下调 Notch 相关通路，并通过相同机制作用于不同消化道肿瘤。例如，苍术酮、芍药苷、紫苏醇、黄芩苷、大黄酸、水苏碱等可通过诱导细胞凋亡对肝癌、结直肠癌、胃癌产生疗效；高良姜素、绿原酸、斛芪散等可通过抑制肿瘤细胞的增值侵袭和转移对胰腺癌、食管癌、胆管癌等发挥作用。这进一步提示抑制 Notch 相关通路是中医药治疗消化道肿瘤的关键靶点之一。（5）联合应用方面，中医药与现有抗肿瘤药物联用可提高疗效，例如苦参碱与索拉非尼联用可抑制 Notch 通路，逆转肝癌细胞耐药性并诱导凋亡，同时还能抑制其细胞周期和增殖迁移侵袭。

然而当前研究依然存在一些不足：（1）中药研究存在不均衡性，活性成分研究多集中于萜类、醌类及黄酮类，对皂苷类、多糖类等关注不足；复方以经验方居多，配伍规律的解析仍显薄弱。此外，中药还存在质控标准不一；有效成分含量波动大；口服生物利用度低等问题，这些均会影响疗效的稳定性。（2）Notch 相关通路研究不完整，一方面，部分研究未验证上下游关键蛋白变化，如芍药苷、黄芩苷、马齿苋醇、高良姜素等成分虽被证实可通过抑制 Notch 通路影响肿瘤细胞凋亡、周期、增殖迁移侵袭等过程，但具体调控环节仍有待明确；另一方面，“君臣佐使”与 Notch 通路调控的关联性研究几乎空白；最后，该通路在不同情况下对消化道肿瘤可能呈现的双向调节作用也并未充分阐明。（3）作用机制覆盖不全，当前研究主要聚焦于调控细胞凋亡、增殖、侵袭、转移、细胞周期等，而调控肿瘤干细胞、血管生成、EMT 和耐药性的研究明显不足，更缺乏对自噬、铁死亡、代谢重编程等新兴机制的探索。（4）临床转化证据不足，多数研究局限于细胞及动物实验阶段，缺乏临床研究与多中心随机双盲对照试验；同时，药动学、毒理学等相关研究不足，例如消化道肿瘤复杂的基质屏障和缺氧微环境等因素可能导致药物难以完成深部递送；Notch 信号通路的过度抑制可能会导致严重腹泻等胃肠毒性显现。

未来研究要坚持以临床需要为导向，聚焦以下方向以深入推动消化道肿瘤治疗的发展：首先，拓展中药活性成分研究范围，加强对皂苷、多糖等更多类别成分及中药复方配伍规律的解析；结合指纹图谱与多指标定量，建立稳定可控的质量标准体系；同时优化给药途径、开展结构修饰以提高生物利用度，从而提升中医药干预消化道肿瘤的疗效稳定性和可重复性。其次，深化 Notch 通路机制相关研究，除检测相关蛋白表达外，还需结合转录活性及信号通路干预实验，明确该通路的上下游关系；通过成分拆分、组分重组等方式系统比较不同配伍对 Notch 信号通路的影响；并在不同条件下针对不同类型消化道肿瘤开展对照研究，以准确判断 Notch 信号通路在不同情境中的双向作用。此外，还应进一步拓展机制研究范围，重点加强肿瘤干细胞、血管生成、EMT 及耐药性等目前相对薄弱环节的研究；借助单细胞测序、代谢组学、功能干预实验等方法，深入分析自噬、铁死亡、代谢重编程等机制在中医药调控 Notch 通路抗消化道肿瘤中的作用。最后，在完善动物长期给药和安全性评价的基础上，推动临床转化研究，积累循证依据，通过定量修饰组学、人体类器官培养与药效评价等前沿技术，促进机制验证及靶点确认；加快从药动学和毒理学研究到 I 期剂量爬坡，再到 II/III 期随机对照试验的完整证据链建设；在此基础上，加快临床抗消化道肿瘤新药的研发进程：针对影响药物深部递送的各类因素，通过开发纳米递送系统或靶向制剂等方法，提高药物深部递送效率，并探索 Notch 受体亚型选择性抑制剂，以减少过度抑制导致的胃肠道毒性。通过以上措施，期望最终实现中医药抗肿瘤活性的高效临床转化，充分彰显中医药在消化道肿瘤防治领域的独特优势与临床价值。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Qiu H B, Cao S M, Xu R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: A time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun, 2021, 41(10): 1037-1048.

[2] 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 A Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[3] 马新平, 韩双印. 消化系统恶性肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(1): 80-85.
Ma X P, Han S Y. Research progress on immunotherapy for malignant gastrointestinal cancers [J]. Chin J Cancer Biother, 2022, 29(1): 80-85.

[4] 杨振耀, 王成志, 李文君, 等. 中药黄酮类成分抗消化道肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(4): 182-189.
Yang Z Y, Wang C Z, Li W J, et al. Research progress on mechanisms of flavonoids in traditional Chinese medicine against gastrointestinal tumor [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(4): 182-189.

[5] Hu J, Yu J H, Gan J, et al. Notch1/2/3/4 are prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer [J]. Aging, 2020, 12(3): 2595-2609.

[6] Liu Y R, Gu X Y, Xuan M J, et al. Notch signaling in digestive system cancers: Roles and therapeutic prospects [J]. Cell Signal, 2024, 124: 111476.

[7] Koveitypour Z, Panahi F, Vakilian M, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer progression [J]. Cell Biosci, 2019, 9(1): 97.

[8] Zhou B H, Lin W L, Long Y L, et al. Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 95.

[9] Shi Q M, Xue C, Zeng Y F, et al. Notch signaling pathway in cancer: From mechanistic insights to targeted therapies [J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9: 128.

[10] Xiang D R, Wang T K, Wei S H, et al. The dual role of the Notch signaling pathway in digestive system cancers [J]. Eur J Med Res, 2026, 31(1): 328.

[11] Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review [J]. Braz J Biol, 2021, 81(4): 1133-1143.

[12] 何旻倩, 张诗妍, 沈逸竹, 等. 细胞凋亡机制及其信号通路研究进展 [J]. 生物化工, 2025, 11(4): 228-231, 238.
He M Q, Zhang S Y, Shen Y Z, et al. Research progress on the mechanism and signaling pathways of cell apoptosis [J]. Biol Chem Eng, 2025, 11(4): 228-231, 238.

[13] Xu X B, Lai Y Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39: BSR20180992.

[14] Zeyada M S, Abdel-Rahman N, El-Karef A, et al. Niclosamide-loaded polymeric micelles ameliorate hepatocellular carcinoma *in vivo* through targeting Wnt and Notch pathways [J]. Life Sci, 2020, 261: 118458.

[15] Zhou J, Hao S L, Guo H, et al. Erteng-Sanjie capsule enhances chemosensitivity of 5-fluorouracil in tumor-bearing nude mice with gastric cancer by inhibiting Notch1/Hes1 signaling pathway [J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2021, 2021: 9980565.

[16] Song Y L, Chen M, Wei Y H, et al. Signaling pathways in colorectal cancer: Implications for the target therapies [J]. Mol Biomed, 2024, 5(1): 21.

[17] Li Y, Ye J B, Chen Z B, et al. Annonaceous acetogenins mediated up-regulation of Notch2 exerts growth inhibition in human gastric cancer cells *in vitro* [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21140-21152.

[18] Trenado-Yuste C, Nelson C M. Fuel, form, and memory: The motility-driven journey of cancer cells [J]. Curr Opin Biomed Eng, 2025, 36: 100624.

[19] Liu S L, Dai W, Jin B, et al. Effects of super-enhancers in cancer metastasis: Mechanisms and therapeutic targets [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 122.

[20] Radisky E S. Extracellular proteolysis in cancer: Proteases, substrates, and mechanisms in tumor progression and metastasis [J]. J Biol Chem, 2024, 300(6): 107347.

[21] Guo S Y, Huang J, Li G P, et al. The role of extracellular vesicles in circulating tumor cell-mediated distant metastasis [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 193.

[22] Wu Y J, Hu Z L, Hu S D, et al. Glutamate dehydrogenase inhibits tumor growth in gastric cancer through the Notch signaling pathway [J]. Cancer Biomark, 2019, 26(3): 303-312.

[23] Reichrath J, Reichrath S. *Notch Signaling in Embryology and Cancer: Notch Signaling in Cancer* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2021: 69-80.

[24] Geng Y W, Fan J, Chen L Y, et al. A Notch-dependent inflammatory feedback circuit between macrophages and cancer cells regulates pancreatic cancer metastasis [J]. Cancer Res, 2021, 81(1): 64-76.

[25] Zhang L Q, Zhou S L, Li J K, et al. Identification of a seven-cell cycle signature predicting overall survival for gastric cancer [J]. Aging, 2022, 14(9): 3989-3999.

[26] Knudsen E S, Witkiewicz A K, Rubin S M. Cancer takes many paths through G_1/S [J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(8): 636-645.

[27] Casacuberta-Serra S, González-Larreategui Í, Capitán-Leo D, et al. MYC and KRAS cooperation: From historical challenges to therapeutic opportunities in cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9: 205.

[28] Advani D, Kumar P. Uncovering cell cycle dysregulations and associated mechanisms in cancer and neurodegenerative disorders: A glimpse of hope for repurposed drugs [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(11): 8600-8630.

[29] Maghsoudi H, Sheikhnia F, Hajmalek N, et al. Multifaceted roles of melatonin in oncology: An insight

into its therapeutic potential in cancer management [J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(5): 2477-2492.

[30] Larsen B D, Benada J, Yung P Y K, et al. Cancer cells use self-inflicted DNA breaks to evade growth limits imposed by genotoxic stress [J]. Science, 2022, 376(6592): 476-483.

[31] 夏德国, 颜克实, 陆大浩, 等. 瑞芬太尼抑制人肝癌细胞 Notch 信号通路及细胞生长的研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(8): 32-36.
Xia D G, Yan K S, Lu D H, et al. Study on remifentanilin inhibiting Notch signal pathway and cell growth of human hepatocarcinoma cells [J]. J Clin Med Pract, 2022, 26(8): 32-36.

[32] Shao Z J, Zhang Y Y, Fan Y Y, et al. β, β-Dimethylacrylshikonin exerts antitumor activity via Notch-1 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(4): 507-512.

[33] Marzagalli M, Fontana F, Raimondi M, et al. Cancer stem cells: Key players in tumor relapse [J]. Cancers, 2021, 13(3): 376.

[34] Xuan S H, Hua M L, Xiang Z, et al. Roles of cancer stem cells in gastrointestinal cancers [J]. World J Stem Cells, 2023, 15(4): 209-220.

[35] An J Y, Hu X H, Liu F. Current understanding of cancer stem cells: Immune evasion and targeted immunotherapy in gastrointestinal malignancies [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1114621.

[36] Yang K Q, Yi T. Tumor cell stemness in gastrointestinal cancer: Regulation and targeted therapy [J]. Front Mol Biosci, 2024, 10: 1297611.

[37] Konishi H, Asano N, Imatani A, et al. Notch1 directly induced CD133 expression in human diffuse type gastric cancers [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56598-56607.

[38] Apostolou P, Toloudi M, Ioannou E, et al. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells [J]. J Recept Signal Transduct, 2013, 33(6): 353-358.

[39] Forghanifard M M, Kasebi P, Abbaszadegan M R. SOX2/SALL4 stemness axis modulates Notch signaling genes to maintain self-renewal capacity of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2): 921-929.

[40] Lopes-Coelho F, Martins F, Pereira S A, et al. Anti-angiogenic therapy: Current challenges and future perspectives [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3765.

[41] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 198.

[42] Pradhan R, Paul S, Acharya S S, et al. Nano formulated resveratrol inhibits PD-L1 in oral cancer cells by deregulating the association between tumor associated macrophages and cancer associated fibroblasts through IL-6/JAK2/STAT3 signaling axis [J]. J Nutr Biochem, 2024, 125: 109568.

[43] Kalinski P. *Tumor Immune Microenvironment in Cancer Progression and Cancer Therapy* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2017: 191-211.

[44] Kim D H, Lee S, Kang H G, et al. Synergistic antitumor activity of a DLL4/VEGF bispecific therapeutic antibody in combination with irinotecan in gastric cancer [J]. BMB Rep, 2020, 53(10): 533-538.

[45] Li C N, Wu P J, Xie X T, et al. Correction: Aberrant Notch-signaling promotes tumor angiogenesis in esophageal squamous-cell carcinoma [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 288.

[46] Yuan C C, Wu C C, Xue R, et al. Suppression of human colon tumor by EERAC through regulating Notch/DLL4/Hes pathway inhibiting angiogenesis *in vivo* [J]. J Cancer, 2021, 12(19): 5914-5922.

[47] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212-226.

[48] Bastos V A F, de Souza A G, Guedes V C S, et al. Shared and context-specific mechanisms of EMT and cellular plasticity in cancer and fibrotic diseases [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19): 9476.

[49] Khalili-Tanha G, Radisky E S, Radisky D C, et al. Matrix metalloproteinase-driven epithelial-mesenchymal transition: Implications in health and disease [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 436.

[50] Wan X, Cheng C, Shao Q, et al. CD24 promotes HCC progression via triggering Notch-related EMT and modulation of tumor microenvironment [J]. Tumor Biol, 2016, 37(5): 6073-6084.

[51] Zhou X L, Xu Q R, Fang Y H, et al. Inhibition of notch signaling reverses epithelial-mesenchymal transition in esophageal cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(4): 6421-6428.

[52] Fazio C, Piazzi G, Vitaglione P, et al. Inflammation increases NOTCH1 activity via MMP9 and is counteracted by eicosapentaenoic acid-free fatty acid in colon cancer cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20670.

[53] Ma M Z, He J W, Gao B, et al. Targeted therapy of non-small cell lung cancer and liver cancer: Functional

nanocarriers for the delivery of cisplatin and tissue factor pathway inhibitor-2 [J]. Chemotherapy, 2023, 68(2): 73-86.

[54] Abd El-Aziz Y S, Spillane A J, Jansson P J, et al. Role of ABCB1 in mediating chemoresistance of triple-negative breast cancers [J]. Biosci Rep, 2021, 41(2): BSR20204092.

[55] Yoo H, Kim Y, Kim J, et al. Overcoming cancer drug resistance with nanoparticle strategies for key protein inhibition [J]. Molecules, 2024, 29(17): 3994.

[56] Nesic K, Parker P, Swisher E M, et al. DNA repair and the contribution to chemotherapy resistance [J]. Genome Med, 2025, 17(1): 62.

[57] Chen S H, Chang J Y. New insights into mechanisms of cisplatin resistance: From tumor cell to microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4136.

[58] Wu W R, Zhang R, Shi X D, et al. Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil *in vitro* [J]. Oncol Rep, 2014, 31(6): 2515-2524.

[59] Cheung H, Chen H R, Chen D Y, et al. YTHDF1 targets the chemotherapy response by suppressing NOTCH1-induced stemness in colorectal cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 409.

[60] Zhai S Y, Lin J W, Ji Y C, et al. A microprotein N1DARP encoded by LINC00261 promotes Notch1 intracellular domain (N1ICD) degradation via disrupting USP10-N1ICD interaction to inhibit chemoresistance in Notch1-hyperactivated pancreatic cancer [J]. Cell Discov, 2023, 9: 95.

[61] Chopra B, Dhingra A K, Dhar K L, et al. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review [J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(16): 2300-2336.

[62] 庄丹, 秦靖, 王慧阳, 等. 苍术的药效成分研究进展 [J]. 生物加工过程, 2021, 19(3): 306-313.
Zhuang D, Qin J, Wang H Y, et al. Medicinal compositions of *Atractylodis Rhizoma*: A review [J]. Chin J Bioprocess Eng, 2021, 19(3): 306-313.

[63] 唐凌, 陈莉, 张聪. 基于 Notch1 通路探讨苍术酮对肝癌细胞化疗耐药的作用机制研究 [J]. 中医药导报, 2023, 29(4): 11-16.
Tang L, Chen L, Zhang C. To explore the mechanism of atractylon on chemotherapy resistance of hepatocellular carcinoma cells based on Notch1 pathway [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2023, 29(4): 11-16.

[64] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
Zhang Y G, Zhang S J, Bian T T, et al. New progress in pharmacological action of paeoniflorin [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(15): 3735-3740.

[65] 夏亮, 谢齐贵, 陈湛蕾. 芍药苷通过抑制 Notch-1 信号通路影响肝癌细胞增殖、侵袭和凋亡的机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(6): 520-523.
Xia L, Xie Q G, Chen Z L. Effect of paeoniflorin on hepatocellular carcinoma (HCC) cell proliferation, invasion, and apoptosis by in-hibiting Notch-1 signaling pathway [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 32(6): 520-523.

[66] 杨江佳, 张蒯祥, 刘曼, 等. 中药活性单体 *L*-紫苏醇药理作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(4): 703-709.
Yang J J, Zhang K X, Liu M, et al. Research progress on pharmacological action of Chinese medicine active monomer perillyl alcohol [J]. World Chin Med, 2025, 20(4): 703-709.

[67] 任建峰, 张其胜, 王慧. 紫苏醇对结肠癌 SW480 细胞凋亡的影响及其机制研究 [J]. 肿瘤药学, 2019, 9(3): 396-400.
Ren J F, Zhang Q S, Wang H. Mechanism of perillol-induced apoptosis in colon cancer SW480 cells [J]. Anti Tumor Pharm, 2019, 9(3): 396-400.

[68] Zhou Y X, Xin H L, Rahman K, et al. *Portulaca oleracea* L. : A review of phytochemistry and pharmacological effects [J]. BioMed Res Int, 2015, 2015: 925631.

[69] 熊祎虹, 邓超, 白文, 等. 马齿苋醇提取物对结肠癌细胞及其干细胞体外增殖作用的机理研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(1): 39-44.
Xiong Y H, Deng C, Bai W, et al. Effect of ethanol extract from Machixian on colon cancer cells and their stem cell proliferation *in vitro*: A mechanism study [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(1): 39-44.

[70] 鲁孟丽, 邱彤, 詹斯文, 等. 中药活性成分单用及联合化疗药物抗肿瘤研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(4): 450-457.
Lu M L, Qiu T, Zhan S W, et al. Review in anti-tumor research of single active components of traditional Chinese medicine and its combined effects with chemotherapy drugs [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(4): 450-457.

[71] 韦燕飞, 吕贝贝, 金丽杰, 等. 缺氧条件下白花丹醌对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡与侵袭及 HIF-1α 表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1789-1795.
Wei Y F, Lyu B B, Jin L J, et al. Effects of plumbagin on proliferation, apoptosis, invasion and expression of HIF-1α in hepatocellular HepG2 cells under hypoxia condition [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(14): 1789-1795.

[72] 周凤玲, 陈婉君, 黄德伦, 等. 白花丹醌抑制肝癌类干

细胞增殖迁移及干性转录因子的表达 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(14): 1059-1067.
Zhou F L, Chen W J, Huang D L, et al. Inhibition of proliferation and migration of hepatocellular carcinoma-like stem cells and expression of stemness transcription factors by plumbagin [J]. J Hainan Med Univ, 2024, 30(14): 1059-1067.

[73] Yadav S, Sharma A, Ahmad Nayik G, et al. Review of shikonin and derivatives: Isolation, chemistry, biosynthesis, pharmacology and toxicology [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 905755.

[74] 吴德建, 杨秋, 谢桂丹, 等. 紫草素调节 Notch 信号通路对肝癌细胞恶性生物学活性的影响 [J]. 天津医药, 2023, 51(12): 1293-1299.
Wu D J, Yang Q, Xie G D, et al. Impact of shikonin on the malignant biological activity of liver cancer cells by regulating Notch signaling pathway [J]. Tianjin Med J, 2023, 51(12): 1293-1299.

[75] 刘磊, 林家茂, 王荣, 等. 大黄有效成分抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(12): 4070-4074.
Liu L, Lin J M, Wang R, et al. Research progress on anti-tumor effect of effective components of rhubarb [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(12): 4070-4074.

[76] 陈懿婷, 褚智恒, 傅瑾雯, 等. 大黄酸诱导胃癌细胞 HGC-27 凋亡的作用及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 584-589.
Chen Y T, Chu Z H, Fu J W, et al. Effects of rhein on gastric cancer cells HGC-27 apoptosis and its mechanisms [J]. Chin J Appl Physiol, 2022, 38(5): 584-589.

[77] 陈山林, 刘川玉, 肖胜军, 等. 芦荟大黄素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5): 1150-1155.
Chen S L, Liu C Y, Xiao S J, et al. Research progress on anti-tumor mechanism of aloe-emodin [J]. Drugs Clin, 2022, 37(5): 1150-1155.

[78] 刘豪杰, 陈文礼, 陈雪蕾. 芦荟大黄素调控 Notch-1/Akt/NF-κB 信号通路对胃癌 SGC-7901 细胞生物学行为的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(4): 831-836.
Liu H J, Chen W L, Chen X L. Aloe-emodin regulating Notch-1/Akt/NF-κB signaling pathway and influencing biological behavior of gastric cancer SGC-7901 cells [J]. China J Chin Med, 2020, 35(4): 831-836.

[79] Gupta M, Ahmad J, Ahamad J, et al. Flavonoids as promising anticancer therapeutics: Contemporary research, nanoantioxidant potential, and future scope [J]. Phytother Res, 2023, 37(11): 5159-5192.

[80] Tuli H S, Sak K, Adhikary S, et al. Galangin: A metabolite that suppresses anti-neoplastic activities through modulation of oncogenic targets [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(4): 345-359.

[81] 邱璐杰, 廖大忠, 邓凤, 等. 高良姜素调节 Notch-1/Hes 信号通路对胰腺癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(20): 3850-3856.
Qiu L J, Liao D Z, Deng F, et al. Effect of galangin on malignant biological behavior of pancreatic cancer cells by regulating Notch-1/Hes signaling pathway [J]. J Mod Oncol, 2024, 32(20): 3850-3856.

[82] 高丽芳, 张双庆. 淫羊藿素抗肿瘤作用研究进展 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2025, 46(3): 179-186.
Gao L F, Zhang S Q. Research progress on anti-tumor effects of icaritin [J]. World Notes Antibiot, 2025, 46(3): 179-186.

[83] 李月, 李玉瑶, 冯海, 等. 淫羊藿素通过阻断 Notch 信号通路抑制肝癌增殖 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 134-137.
Li Y, Li Y Y, Feng H, et al. Icaritin inhibits cellular proliferation hepatocellular carcinoma through blockade of Notch signaling pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(11): 134-137.

[84] 龚发萍, 郑鸣. 黄芩的化学成分及药理作用 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 176-178.
Gong F P, Zheng M. Chemical constituents and pharmacological effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(34): 176-178.

[85] 梁璐, 严鸣光, 杨秋敏, 等. 黄芩苷通过 Notch 通路对人结肠癌 SW480 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2468-2472.
Liang L, Yan M G, Yang Q M, et al. Effect of baicalin on proliferation and apoptosis of human colorectal cancer SW480 cells via Notch pathway [J]. J Mod Oncol, 2019, 27(14): 2468-2472.

[86] 段仁鹏. 异鼠李素通过下调 Notch1 通路抑制 HepG2 细胞的增殖并诱导其凋亡 [J]. 中国处方药, 2024, 22(2): 76-79.
Duan R P. Isorhamnetin inhibits the proliferation of HepG2 cells by downregulating the Notch1 pathway and induces apoptosis [J]. J China Prescr Drug, 2024, 22(2): 76-79.

[87] Li M T, Zheng Y, Zhao J Y, et al. Polyphenol mechanisms against gastric cancer and their interactions with gut microbiota: A review [J]. Curr Oncol, 2022, 29(8): 5247-5261.

[88] 任珊, 杨寒, 刘茂伦, 等. 白藜芦醇通过调控 Notch 信号通路诱导结直肠癌 HCT116 细胞凋亡的研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 37-43.
Ren S, Yang H, Liu M L, et al. Resveratrol induces apoptosis of colorectal cancer HCT116 cells by regulating

Notch signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(1): 37-43.

[89] 李秀秀, 程爱民, 杨睿, 等. 姜黄素在抗肿瘤中的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2025, 28(9): 702-709.
Li X X, Cheng A M, Yang R, et al. Research progress on curcumin in the management of tumor [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2025, 28(9): 702-709.

[90] 张晓梅, 赵玉涛, 王菊美, 等. 姜黄素对结直肠癌细胞迁移、侵袭和上皮间质转化的影响及作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(17): 2596-2599.
Zhang X M, Zhao Y T, Wang J M, et al. Effects and mechanism of curcumin on cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transformation in colorectal cancer cells [J]. World Chin Med, 2021, 16(17): 2596-2599.

[91] 杨晓丽, 张君利, 王京峰, 等. 绿原酸抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 229-234.
Yang X L, Zhang J L, Wang J F, et al. Research progress in anti-tumor and mechanism of chlorogenic acid [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(19): 229-234.

[92] 詹芸, 李瑞, 蒋建东, 等. 绿原酸通过下调 Notch1 的表达抑制食管癌细胞的克隆形成和侵袭转移 [J]. 中国医药生物技术, 2021, 16(3): 201-208.
Zhan Y, Li R, Jiang J D, et al. Chlorogenic acid suppresses colony formation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma via down-regulating the expression of Notch1 [J]. Chin Med Biotechnol, 2021, 16(3): 201-208.

[93] 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 等. 中药生物碱抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 264-272.
Liu X Y, Chen L L, Sun P, et al. Anti-tumor effect of alkaloids of Chinese medicine: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(13): 264-272.

[94] 赵曼. 苦参碱通过抑制 Notch1 信号通路改善肝细胞癌索拉非尼耐药的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
Zhao M. Matrine reverses sorafenib resistance by inhibiting the Notch1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023.

[95] Gu R X, Zhang W, Xu D D. Stachydrine is effective and selective against blast phase chronic myeloid leukaemia through inhibition of multiple receptor tyrosine kinases [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 700-707.

[96] 张文沙, 刘静. 水苏碱调节 Notch-1/Hes 信号通路对胃癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(5): 15-20.
Zhang W S, Liu J. Impact of stachydrine on malignant biological behavior of gastric cancer cells by adjusting Notch-1/Hes signaling pathway [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2025, 27(5): 15-20.

[97] 刘一帆, 王成志, 席作武. 中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(5): 138-143, 293.
Liu Y F, Wang C Z, Xi Z W. Research progress on mechanism of Chinese herbal saponins inhibiting colorectal cancer [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(5): 138-143, 293.

[98] 史登辉, 席作武, 喻江凡, 等. 基于 DLL4/Notch1 信号通路探讨人参皂苷 Rg-3 对 AOM/DSS 诱导的炎症相关性结直肠癌小鼠血管形成机制 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(7): 875-882.
Shi D H, Xi Z W, Yu J F, et al. Study on the mechanism of ginsenoside Rg-3 on angiogenesis of AOM/DSS-induced inflammation-related colorectal cancer mice based on DLL4/Notch signal pathway [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2024, 33(7): 875-882.

[99] 张冬, 邓同兴, 王丰刚, 等. 香菇多糖通过 IL-6/STAT3/Notch 信号通路调控胰腺癌细胞增殖、迁移及化疗敏感性 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(24): 334-340.
Zhang D, Deng T X, Wang F G, et al. Effects of lentinan on proliferation, migration and chemotherapy sensitivity of pancreatic cancer cells through the IL-6/STAT3/Notch signaling pathway [J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(24): 334-340.

[100] 商志浩, 钱景阳, 赖岳阳, 等. 基于单细胞转录组和类器官模型探讨沙蟾毒精通过 Notch 通路干预结直肠癌增殖的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(2): 112-116.
Shang Z H, Qian J Y, Lai Y Y, et al. Exploring arenobufagin intervention in colorectal cancer proliferation through Notch pathway based on single-cell transcriptome and organoid model [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(2): 112-116.

[101] 谭佳妮, 刘文豪, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对结直肠癌细胞增殖的抑制作用及其机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(2): 311-316.
Tan J N, Liu W H, Shen W X, et al. Inhibiting effect of cancer-resolving and toxins-removing recipe on colorectal cancer cells and its mechanism [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(2): 311-316.

[102] 孙旭, 张义, 刘铄川, 等. 益气通络解毒方调控食管鳞癌干细胞特性研究 [J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2279-2284.
Sun X, Zhang Y, Liu S C, et al. Characteristics of Yiqi

Tongluo Jiedu Formula (YTJ) regulating stem cells of esophageal cancer [J]. China J Chin Med, 2018, 33(12): 2279-2284.

[103] 周瑞生, 吴岱琳, 高天琦, 等. 参桃软肝颗粒抑制肝癌的分子机制及调控 RBPJ 的探索 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2024, 6(1): 49-56.
Zhou R S, Wu D L, Gao T Q, et al. Molecular mechanism of Shentao Ruangan Granules in the inhibition of liver cancer and its exploration on regulating RBPJ [J]. J Oncol Chin Med, 2024, 6(1): 49-56.

[104] 黄秀勤, 李想, 尹东豪, 等. 基于 sgp19-KRas 小鼠模型探讨槲芪散对肝内胆管癌的治疗作用及机制 [J]. 药学学报, 2025, 60(6): 1710-1720.
Huang X Q, Li X, Yin D H, et al. The therapeutic effects and mechanisms of Hu Qi San in intrahepatic cholangiocarcinoma based on the sgp19-KRas mouse model [J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(6): 1710-1720.

[105] 李慧臻, 马佳乐, 杨岩, 等. 半夏泻心汤调控 Notch 信号通路影响 MNNG 诱导胃癌发生发展的作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 8-11.
Li H Z, Ma J L, Yang Y, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction (半夏泻心汤) on occurrence and development of gastric cancer induced by MNNG through regulation of Notch1 pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(11): 8-11.

[106] 王玉坤, 孙适然, 张津铖, 等. 调脾安肠方对裸鼠结肠癌肝转移灶 miR-34a-5p、Notch1/NF-κB 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2024, 17(3): 407-413.
Wang Y K, Sun S R, Zhang J C, et al. Effect of Tiaopi Anchang Decoction on the expression of miR-34a-5p and Notch1/NF-κB in nude mice with liver metastasis of colorectal cancer [J]. Glob Tradit Chin Med, 2024, 17(3): 407-413.

[107] 刘云霞, 徐叶峰, 王翌庆, 等. miRNA-139-5p 靶向 Notch1/Jagged1 调控胃癌干细胞增殖转移及益气补肾方的干预作用 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 441-445.
Liu Y X, Xu Y F, Wang Y Q, et al. miRNA-139-5p targets Notch1/Jagged1 to regulate the proliferation and metastasis of gastric cancer stem cells and the intervention effect of Yiqi Bushen Formula [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(1): 441-445.

[108] 常欣峰, 周海倩, 宋春花, 等. 鳖甲煎丸对人肝癌细胞 Bel-7402VEGF/Dll4-Notch 信号通路的影响 [J]. 江西中医药, 2019, 50(11): 65-67.
Chang X F, Zhou H Q, Song C H, et al. Effect of Biejiajian pill on VEGF/DLL 4-Notch signal pathway of human hepatocellular carcinoma BEL-7402 [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2019, 50(11): 65-67.

[责任编辑　刘东博]