

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20231225005

天然化合物基于 Notch 通路抑制肿瘤的研究进展

胡洪陶^{1,2}, 王晶^{1,3}, 字成庭^{1,2}, 孙培元^{1,3*}

(1. 云南农业大学普洱茶学教育部重点实验室, 昆明 650201; 2. 云南农业大学食品科学技术学院, 昆明 650201; 3. 云南农业大学理学院, 昆明 650201)

摘要: 恶性肿瘤是威胁人类健康的全球疾病负担, 我国恶性肿瘤新发病例和新发癌症死亡病例均位居全球首位, 因此抗肿瘤药物的开发备受关注。Notch 信号通路广泛存在于人体各种器官, 是影响肿瘤发生与发展的关键信号传导途径之一, 关系到肿瘤细胞的多种受体与细胞功能。该信号通路机制复杂, 出现异常的激活或阻断将会导致机体紊乱, 引起恶性肿瘤的发生。我国植物种类丰富多样, 其中不乏食品药品资源, 来源植物的天然化合物由于其对于癌症治疗具有积极影响, 更是成为近年来抗肿瘤研究及药物开发的热点。已有大量研究表明, 天然化合物能够通过靶向 Notch 通路对多种肿瘤发挥抑制作用。本文就 Notch 通路与肿瘤的关系、天然化合物基于 Notch 信号对抗肿瘤的作用机制研究现状进行归纳综述, 并对其未来的研究方向进行了展望, 旨在为靶向 Notch 的抗肿瘤药物开发以及植物资源的利用提供理论参考与科学思路。

关键词: Notch 通路; 肿瘤; 天然化合物; 作用机制

Research progress on natural compounds inhibiting tumors via Notch pathway

HU Hong-Tao^{1,2}, WANG Jing^{1,3}, ZI Cheng-Ting^{1,2}, SUN Pei-Yuan^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Pu'er Tea Science of Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China; 2. School of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China; 3. Faculty of Science, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

ABSTRACT: Malignant tumor is a global disease burden threatening human health, and the new cases of malignant tumor and new cancer deaths in China rank first in the globe, so development of anti-tumor drugs has attracted much attention. Notch signaling pathway is widely found in various organs of human body, and is one of the key signaling pathways affecting the occurrence and development of tumors, which is related to a variety of receptors and cell functions of tumor cells. The mechanism of this signaling pathway is complex, and abnormal activation or blocking of Notch will lead to the disorder of the body, causing the occurrence of malignant tumors. There are many kinds of plants in China, including food and drug resources. Natural compounds derived from plants have become a hot spot of anti-tumor studies and drug development in recent years because of their positive effects on cancer treatment. Numerous studies have demonstrated that natural compounds could exert inhibitory effects on various tumors by targeting the Notch pathway. This review summarized the relationship between Notch pathway and tumors and

基金项目: 云南省基础研究专项(202201AU070177)、云南省教育厅科学研究基金项目(2023J0414)

Fund: Supported by the Yunnan Fundamental Research Project (202201AU070177), and the Yunnan Provincial Department of Education Research Project (2023J0414)

*通信作者: 孙培元, 博士, 讲师, 主要研究方向为食药资源的开发与利用。E-mail: sunxingjia8888@126.com

*Corresponding author: SUN Pei-Yuan, Ph.D, Lecturer, Key Laboratory of Pu'er Tea Science of Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China. E-mail: sunxingjia8888@126.com

studied on the anti-tumor activity and mechanism of natural compounds via Notch pathway. Furthermore, this paper outlined potential future research directions in the field, in order to provide theoretical references and scientific ideas for development of anti-tumor drugs targeting Notch and utilization of plant resources.

KEY WORDS: Notch pathway; tumor; natural compounds; mechanism

0 引言

恶性肿瘤现已是全国乃至全球范围导致人类死亡的主因。2022年,国家癌症中心公布了最新一期的全国癌症统计数据,报告显示,全国恶性肿瘤新发病例约406.40万例,新发癌症死亡病例241.35万例,两者均位居全球第一^[1]。针对癌症的治疗与药物开发已成为医疗行业的一大挑战。

鉴于Notch在进化上的高度保守性,使得其在基础代谢通路及组织代谢途径中发挥至关重要的作用。Notch信号通路出现异常的激活或阻断将会导致机体紊乱,因此是影响肿瘤发生与发展的重要途径^[2-3]。Notch信号发挥致癌作用将诱导细胞在增殖、凋亡和周期等过程中失调甚至失控,造成细胞的转化及恶性化,终究导致了恶性肿瘤的发生。

我国植物资源中蕴含着不计其数的天然食品药品资源,这些食品药品资源在千百年来经验指导下的应用由来已久,为人类的健康做出了巨大的贡献。来源其中的天然活性成分因其结构复杂新颖,生物活性丰富多样,近些年更来更是备受瞩目。截止至今,愈来愈多的天然化合物被证实能够通过Notch信号传导显著抑制多种肿瘤的生长。综上所述,文章拟通过综合检索“Notch通路”“肿瘤”“植物”“天然化合物”“作用机制”等关键词,系统性综述了以Notch为靶点的天然化合物抗肿瘤作用机制研究进展,旨在为未来针对该类化合物的进一步研究和药物开发提供发展策略。

1 Notch及其信号通路

Notch信号通路由于在脊椎动物和非脊椎动物中广泛存在,因而在进化上高度保守^[4]。1917年,MORGAN及其同事在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)突变体中发现Notch基因,其得名缘于该基因的部分功能缺失会造成果蝇翅膀的边缘缺刻(Notch)^[5]。

Notch信号通路主要由以下几部分组成:(1)Notch受体。哺乳动物中存在4种Notch受体,分别为Notch1~4,Notch受体结构分为胞外区(Notch extracellular region, NEC)、跨膜区(transmembrane domain, TM)和胞内区(Notch intracellular domain, NICD)3部分。哺乳动物中的4种受体之间除具有相同功能外,各个受体还有各自独特的功能;(2)Notch配体。哺乳动物中存在5种Notch配体,分别为Delta-like1、3、4和Jagged1、2;(3)CSL(CBF-1、Suppressor

of hairless、Lag)DNA结合蛋白以及下游靶基因;(4)其他的效应物和Notch的调节分子。

Notch信号通路分为经典通路和非经典通路。经典的Notch信号通路是由相邻细胞的Notch配体与受体结合后产生的。先将Notch蛋白经过3次剪切,然后把Notch蛋白的活化形式(NICD)释放入胞质,进入细胞核后结合转录因子CSL,形成NICD/CSL复合体,从而激活Hes、Hey、HERP等转录抑制因子家族的靶基因,发挥其生物学效应。非经典的Notch信号通路是NICD在细胞质和细胞核中与其他通路相互作用,直接介入靶基因转录的调节。

随着对肿瘤细胞的认识不断加深,相关报道揭示了Notch1~4可在肿瘤细胞内出现异常增生表达,这表明了Notch信号通路的改变与白血病、膀胱癌、肺癌、肝癌等多种肿瘤的发生有关,其可通过下游靶基因调控肿瘤细胞增殖、迁移、细胞周期、细胞凋亡等^[6]。Notch信号通路与肿瘤调控机制间的关系详见图1。

2 天然化合物调控Notch通路抑制肿瘤

如前所述,Notch通路的信号传导高度依赖配体及下游分子的调节,并参与肿瘤的多种生物学进程。然而,作为诸多癌症治疗的重要潜在靶点,Notch靶向治疗却未能达到如预期一般的整体效果。植物资源中蕴含着丰富的天然化合物,目前已有多种成分被发现能够靶向Notch,调节其上下游因子,进而发挥抑制肿瘤生长的功效,其或可作为Notch抑制剂的先导化合物或候选药物。

2.1 天然化合物对白血病的抑制

白血病是一种起源于造血干细胞或祖细胞水平的恶性造血系统疾病,其发病率在各种肿瘤中占第六位,严重威胁着人类的生命健康^[7-8]。有文献报道称,超过半数的急性T淋巴细胞白血病(T cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)患者存在Notch1激活突变^[9]。由此可见,Notch信号在白血病治疗中至关重要。

近年来,多种天然化合物已被证实对白血病表现出良好的抑制效果。例如天然化合物黄酮,可通过促进泛素连接酶(c-Cbl)诱导Notch1泛素化和降解,从而抑制T-ALL的增殖^[10]。从夹竹桃(*Nerium indicum*)中提取到的活性成分欧夹竹桃苷也被证明可以通过抑制Notch1使NICD降解,并下调Hes1和Hes5蛋白水平,进而对人T淋巴细胞白血病细胞HPB-ALL起到了抑制作用^[11]。除此之外,ARAI等^[12]

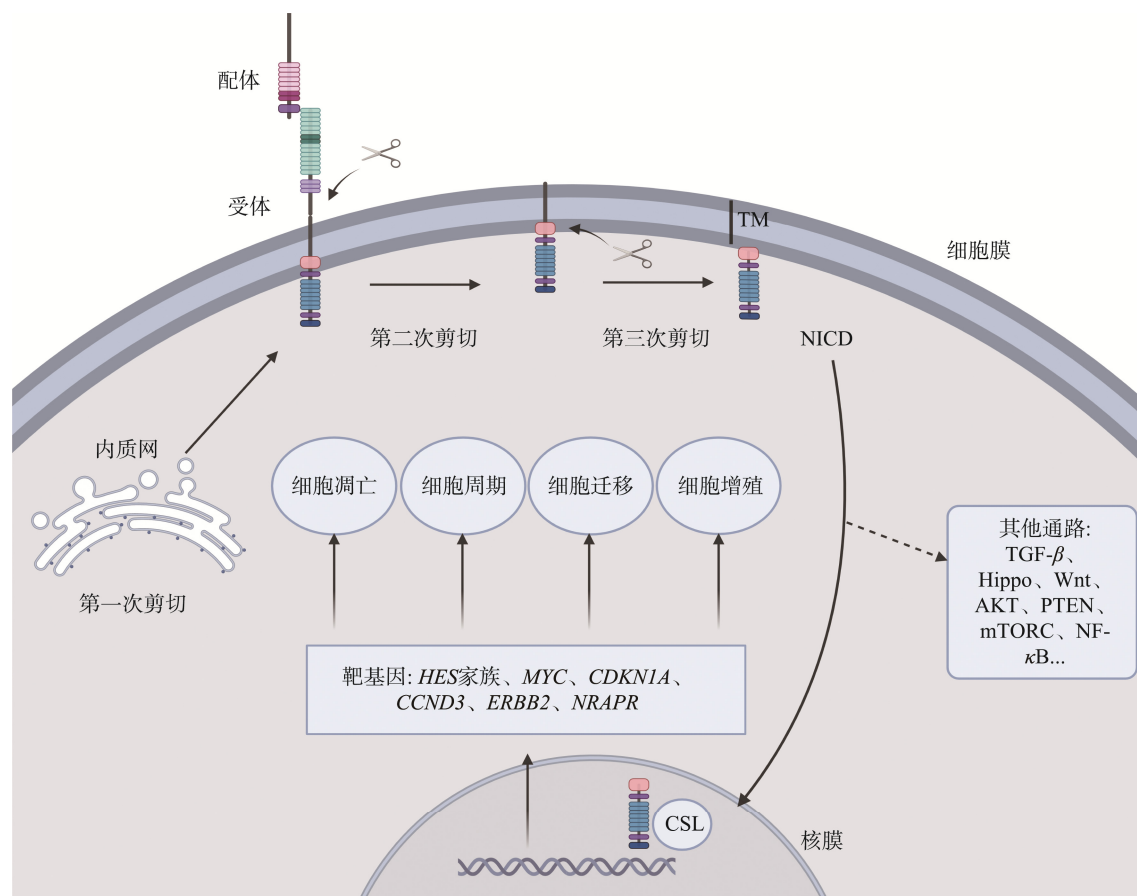


图 1 Notch 信号通路与肿瘤调控机制

Fig.1 Notch signaling pathway and tumor regulation mechanism

从一种藤黄属植物(*Garcinia speciosa* Wall.)中分离出了一种新的天然产物—cowanin, 该化合物可以通过降低重组蛋白(nicastrin)水平来介导 Notch 通路, 并抑制 γ -分泌酶活性, 进而对 HPB-ALL 细胞具有明显抑制作用。

与上述研究直接抑制肿瘤的角度不同, 一些研究结果显示, 天然化合物亦可通过发挥化学增敏、增强机体免疫反应等活性, 进而起到抗白血病作用, 例如姜黄素和壬二酸(azelaic acid, AZA)。其中, 姜黄素是从姜黄(*Curcuma longa* L.)根茎中分离的一种天然成分^[13], 该化合物可通过降低线粒体膜电位并下调 Notch1 和 Hes1 蛋白表达, 进而增强 Mcl-1 小分子抑制剂 UMI-77 诱导的 T-ALL 细胞凋亡^[14]。AZA 则是一种从杜鹃花(*Rhododendron simsii* Planch.)中提取出来的无毒、无致畸的天然活性成分^[15-16], DONG 等^[17]发现可利用 AZA 激活 Notch 信号增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的分泌, 促进自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞的增殖, 从而发挥出抗白血病作用。以上两项研究结果也为天然化合物靶向 Notch 发挥抗肿瘤活性的相关机制研究提供了新的思路。

2.2 天然化合物对肺癌的抑制

肺癌是呼吸系统中最常见的恶性肿瘤之一, 在我国

乃至全球恶性肿瘤死亡率中位居首位^[18]。化疗是肺癌治疗的重要手段之一, 受肿瘤异质性以及耐药等因素影响, III/IV期非小细胞肺癌患者的 5 年生存率低于 15%, 且副作用大, 复发率高^[19]。

现有多项研究表明, 天然化合物可通过 Notch 通路对肺癌表现出潜在的治疗作用。乔松酮(pinostrubin, PN)是一种存在于木豆(*Cajanus cajan* L.)等药用植物中的天然黄酮^[20], TIWARI 等^[21]用 PN 处理肺癌细胞 A549 时, 发现该化合物能够诱导细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 导致细胞凋亡的关键调节因子(Bax、Bad 和 Bcl-2 等)的激活以及细胞色素 c 的释放, 并引起细胞中 Notch1、Jagged1 和 Hes1 的表达降低, 这些结果表明, PN 可以通过 Notch 通路抑制 A549 细胞的生长。黄芩素是从双子叶唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根中提取分离出来的一种黄酮类化合物, 具有多种生物活性^[22], SU 等^[23]通过实验发现黄芩素的处理能够使 CyclinD1 和 CDK1 的表达降低, 对肺癌细胞 A549 和 H1299 有着显著抑制作用, 通过 Western blot 进一步实验发现处理组中 Notch1 和 Hes1 的表达被显著抑制, 这表明了黄芩素是通过 Notch1 信号通路发挥了抗肿瘤作用。另外, 白英(*Solanum lyratum*

Thumb.)在抑菌、抗炎和抗肿瘤等方面均有较好的作用,且在抗肿瘤方面的效果尤为突出^[24],白英总碱(*Solanum lyratum* Thunberg alkaloid, TASL)来源于白英^[25],在其干预的 Lewis 肺癌移植小鼠肿瘤组织中, Notch1、Notch3 以及 Jagged1 的表达水平显著下降,并且 TASL 与化疗药物顺铂联用具有协同增效作用,其机制也与下调 Notch 信号通路蛋白表达有关^[26]。柚皮素是芸香科植物(*Rutaceae*)中发现的一种二氢黄酮类活性成分^[27],孙振峰等^[28]研究证实柚皮素能够通过抑制 Notch1/Hes1 信号通路和肺癌干细胞分化相关因子(Sox2 和 Oct4)水平,从而抑制肺癌干细胞的增殖和迁移。扁塑藤素是一种从卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)中分离得来的三萜化合物^[29],陈翔天等^[30]在进行研究时没有使用以往常规的人源肺癌细胞系,而是以人肺癌条件性重编程细胞为研究对象,发现扁塑藤素在非小细胞肺癌患者肿瘤组织中能够抑制细胞的增殖、迁移能力并诱导其凋亡。这一研究也为今后的抗肿瘤研究在实验对象选择方面提供了一定的参考。

综上所述, Notch1 及其下游分子 Hes1 和 Jagged1 在天然化合物抗肿瘤过程中或可起到关键作用。

2.3 天然化合物对肝癌的抑制

原发性肝癌是常见癌症之一,也是全球癌症死亡的第二大常见原因^[31]。一些研究显示,异常的 Notch 信号传导与肝癌的发生与发展有着密切联系^[32]。XIANG 等^[33]研究证实了植物白头翁皂苷 B4 (anemoside B4, AB4),其能够抑制肝癌细胞 HepG2 和 Huh-7 的增殖以及集落形成,并且在 AB4 处理后细胞的 Notch1 蛋白以及下游蛋白 Hes1 和 Hey1 的表达降低,在 HepG2 细胞裸鼠异种移植模型中也是能够抑制肿瘤的生长。红景天苷是一种从红景天(*Rhodiola rosea* L.)中分离出来的苯丙糖苷^[34],LU 等^[35]发现其能够通过抑制 Notch 信号以及下游蛋白 Hey1、Hes1 和 Hes5 的表达来抑制肝癌细胞 MHCC97H 的转移和侵袭。

除上述两项研究外,在其他有关抗肿瘤作用机制研究中,天然化合物多是基于 Notch 通路调节凋亡相关因子诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤活性。譬如黄芪多糖(*Astragalus polysaccharide*, APS)、二氢杨梅素(*dihydromyricetin*, DHM)和芍药苷。其中,APS 的植物来源黄芪(*Astragalus radix*)是一种药食同源物质,具有多种药理活性^[36-37],APS 是从中提取的主要活性成分,已被证明对多种类型的人类实体瘤具有显著的抑制作用^[38-39]。在一项针对肝癌的研究中,APS 被发现可以通过降低 Notch1 的表达诱导肝癌细胞凋亡,并调节细胞凋亡相关因子(Bcl-2 和 Bax)和蛋白酶(caspase-3 和 caspase-8)的表达^[40]。DHM 是一种从葡萄属植物木本藤蔓中分离得到的类黄酮化合物^[41],LU 等^[42]利用 DHM 处理肝癌细胞 HepG2 和 QGY7701,发现其可下调

细胞中 Notch1 和 Bcl-2 的表达,以及上调 Bax 的表达,从而诱导细胞凋亡并抑制增殖。芍药苷是从毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)根中分离出来的一种生物活性成分^[43],其也被发现可以促进肝癌细胞 HepG2 发生凋亡,相关机制依然与 Notch1 信号通路有关^[44]。

综上所述,天然化合物基于 Notch 的抗肿瘤作用机制大多通过靶向 Notch1,进而调节 Bcl-2、Bax 等凋亡相关蛋白,以诱导肝癌细胞凋亡。

2.4 天然化合物对乳腺癌的抑制

乳腺癌是全世界女性最常见的癌症,占女性所有癌症病例的 25%,其更是导致女性癌症死亡的主要原因^[45]。其中,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)更是由于不适用于激素治疗,被称为最难治疗的乳腺癌亚型^[46]。

Notch 是乳腺癌治疗的重要靶点之一,多项研究发现,天然化合物可通过 Notch 通路对乳腺癌表现出抑制作用。冬凌草甲素是一种从冬凌草(*Raddosia rubescens*)中分离出来的具有抗癌活性的二萜化合物^[47],XIA 等^[48]利用冬凌草甲素在体外和体内处理乳腺癌 4T1 细胞,结果发现其不仅抑制癌细胞的迁移和侵袭,而且显著地降低了 Notch1~4 蛋白的表达。荔枝核总黄酮(total flavone of litchi chinensis sonn, TFLS)是荔枝(*Litchi chinensis* Sonn.)的种子提取物^[49],TFLS 在体外能显著抑制人乳腺癌细胞(HCC1806、MCF-7 和 HCC1937)的活力,并能抑制 HCC1806 细胞裸鼠异种移植模型肿瘤的生长,与此同时,TFLS 的处理限制了 Notch3 的表达和核易位,并下调了 Hes1 和 Runx2 的表达^[50]。此外,鼠李素是一种甲基化的槲皮素,广泛存在于水果和蔬菜中,其具有多种生物活性^[51-52]。LAN 等^[53]用鼠李素处理 MCF-7 细胞后,发现肿瘤细胞被显著抑制,并且 p53、caspase-3 和 caspase-9 等蛋白的活性也受到了影响,相关机制也被认为是由于该化合物抑制了 Notch1 蛋白在 MCF-7 细胞中的表达。

以上研究表明,天然化合物不单通过 Notch1 通路对乳腺癌起到抑制作用,还可通过 Notch2~4 对乳腺癌起到抑制作用。

2.5 天然化合物对胰腺癌的抑制

胰腺癌是消化系统中最具侵袭性的癌症,一般来说,胰腺癌的发病率不如其他大型癌症,但由于老龄化人群发病率的增加和高致死率,胰腺癌正迅速成为癌症死亡的最常见原因之一^[54-55]。

目前有关 Notch 信号与胰腺癌的形成关系报道较少,但仍有一些研究证实了天然化合物或可通过抑制 Notch 传导继而对胰腺癌起到抗肿瘤活性,这其中包括了黄腐酚、香菇多糖等功能成分。其中,黄腐酚是一种从啤酒花(*Humulus lupulus* Linn.)的球果中分离得到的天然类黄酮^[56],该化合物能够有效下调 Notch1 通路蛋白和 mRNA,从而抑制胰腺癌

细胞(AsPC-1、PANC-1、L3.6pl、MiaPaCa-2 以及 512 和 651)的生长^[57]。香菇多糖是从香菇(*Lentinula edodes*)中分离出来的 β -(1,3)-葡聚糖多糖^[58]，一则报道揭示了其能够在体外显著抑制胰腺癌 Capan-1 细胞增值和迁移，下调 Notch1 和 Hes1 表达水平，相关作用也在动物实验上得以证实^[59]。

此外，有关研究还发现了天然化合物或可基于 Notch 信号与其他通路的协同反应，进而发挥抗胰腺癌作用。例如石蒜碱，作为一种从石蒜植物(*Lycoris*)中提取的天然生物碱^[60]，能够通过诱导 Notch1 蛋白降解并下调关键血管生成基因 *Sema4D* 和 *Ang-2*，有效抑制胰腺癌细胞的生长、迁移和侵袭^[61]。但该化合物针对 Notch1 与 *Sema4D* 和 *Ang-2* 的效应是否为同时发生，尚需进一步研究确认。

上述研究提示了 Notch 可能是对抗胰腺癌的潜在靶点，或可为研究胰腺癌的发生机制以及天然化合物在胰腺癌治疗中的应用提供一定的思路。

2.6 天然化合物对其他肿瘤的抑制

天然化合物除了能够通过 Notch 通路抑制上述肿瘤外，还可以针对其他癌症发挥抗肿瘤作用。大黄素为蓼科植物虎杖(*Reynoutria japonica* Houtt.)的根茎分离物，该活性成分能够通过抑制 Notch1 的表达从而抑制膀胱癌 T24 细胞和 5637 细胞的生长、侵袭^[62]。香芹酚是单萜类酚，主要存在于唇形科植物(*Lamiales*)，有研究证实香芹酚能够下调 Notch1 和 Jagged1 来抑制前列腺癌细胞 PC-3 的生长^[63]。

此外，来源于薯蓣(*Dioscorea polystachya* Turczaninow)的薯蓣皂素被证实能够通过下调 Notch1 诱导分化和凋亡以及抑制迁移、侵袭和血管生成，对人胶质母细胞瘤细胞有抗肿瘤作用^[64]。山萘酚(kaempferol, KA)是一种多酚类化合物^[65]，于丽秀等^[66]研究证实 KA 可通过下调 NICD 的 mRNA 和 Notch1 蛋白的表达抑制卵巢癌细胞 SKOV-3 细胞增殖，并诱导其发生凋亡。值得注意的是，与其他研究基于 Notch 影响下游通路的发现不同，在另一项针对卵巢癌的研究中，天然活性成分飞燕草素被证实了可以通过其他通路(激活 Numb 通路)来影响 Notch 信号的传导，以抑制人卵巢癌细胞 A2780 的增殖和迁移，并促进细胞凋亡^[67]。该实验结果也为研究 Notch 通路与其他信号间的关系提供了理论基础。

3 总结与展望

目前针对肿瘤治疗药物的研究与临床实践已取得了阶段性进展，植物来源的天然化合物因其具备结构多样、活性强、低毒等优点，使其在抗肿瘤应用中发挥重要作用。本文就来源于植物的天然化合物靶向 Notch 抑制肿瘤的相关研究进行了综述，详见表 1。这些代表化合物已被证实能够直接或间接作用于 Notch、进而发挥抗肿瘤作用，对其机制的研究将为抗肿瘤药物的开发提供科学依据与理论基础，具有重要的社会意义。

表 1 靶向 Notch 的天然化合物及其抗肿瘤机制研究情况
Table 1 Studies on natural compounds targeting Notch and their anti-tumor mechanisms

天然化合物	来源	化合物类型	肿瘤类型	实验模型	作用机制	文献来源
黄酮	银杏叶等	黄酮类	急性 T 淋巴细胞白血病	CCRF-CEM 细胞、Molt-4 细胞	促进 c-cbl 诱导的泛素化和 ICN1 的降解	[10]
欧夹竹桃苷	夹竹桃	苷类	急性 T 淋巴细胞白血病	HPB-ALL 细胞	加速 Notch 胞内结构域降解	[11]
cowanin	<i>Garcinia speciosa</i>	氧杂蒽酮	急性 T 淋巴细胞白血病	HPB-ALL 细胞	影响 γ -分泌酶复合物的活性，从而通过重组蛋白抑制 Notch 活性	[12]
姜黄素	姜黄	二酮类	急性 T 淋巴细胞白血病	Molt-4 细胞	降低线粒体膜电位并下调 Notch1 和 Hes1 的表达	[14]
壬二酸	杜鹃花等	饱和二羧酸	急性髓系白血病	HL60 细胞、THP-1 细胞、U937 细胞、Molm-13 细胞、NB4 细胞、C1498 细胞裸鼠异种移植模型	通过影响 Notch 活性增加 TNF- α 和 IFN- γ 的分泌，促进自然杀伤细胞 NK 和 T 淋巴细胞的增殖杀死白血病细胞	[17]
乔松酮	木豆	黄酮类	肺癌	A549 细胞	诱导 A549 细胞中 ROS 的产生，并诱导细胞凋亡因子的激活以及细胞色素 c 的释放，下调 Notch1、Jagged1 和 Hes1 的表达	[21]
黄芩素	黄芩	黄酮类	肺癌	A549 细胞、H1299 细胞	下调 Notch1 和 Hes1 的表达	[23]
白英总碱	白英	生物碱	肺腺癌	Lewis 细胞裸鼠异种移植模型	下调 Notch1、Notch3 和 Jagged1 mRNA 的表达	[26]
柚皮素	芸香科植物	黄酮类	肺癌	肺癌干细胞 A549-CSCs	下调 Notch1 和 Hes1 的表达，下调肺癌干细胞分化相关因子的水平	[28]

表 1(续)

天然化合物	来源	化合物类型	肿瘤类型	实验模型	作用机制	文献来源
扁塑藤素	雷公藤	萜类	肺癌	肺癌干细胞 CRCs	下调人肺癌 CRCs 中 Notch1、Hes1、CyclinD3 的表达水平	[30]
白头翁皂苷 B ₄	白头翁	皂苷类	肝母细胞瘤、肝癌	HepG2 细胞、Huh-7 细胞、HepG2 细胞裸鼠异种移植模型	下调 Notch1、Hes1 和 Hey1 的表达	[33]
红景天苷	红景天	苷类	高转移性肝癌	MHCC97H 细胞	下调 Hey1、Hes1 和 Hes5 的表达	[35]
黄芪多糖	黄芪	多糖类	肝癌	H22 细胞	下调 Notch1 表达, 调节细胞凋亡相关因子和蛋白酶的表达	[40]
二氢杨梅素	葡萄属植物	黄酮类	肝癌	HepG2 细胞、QGY7701 细胞	下调 Notch1 和 Bcl-2 的表达, 上调 Bax 的表达	[42]
芍药苷	白芍	萜类	肝癌	HepG2 细胞	下调 Notch1 的表达	[44]
冬凌草甲素	冬凌草	萜类	乳腺癌	4T1 细胞、T41 细胞裸鼠异种移植模型	下调 Notch1-4 的表达	[48]
荔枝核总黄酮	荔枝	黄酮类	乳腺癌	HCC1806 细胞、MCF-7 细胞、HCC1937 细胞、HCC1806 裸鼠异种移植模型	限制 Notch3 的表达和核易位, 下调 Hes1 和 Runx2 表达	[51]
鼠李素	沙棘	黄酮类	乳腺癌	MCF-7 细胞	下调 Notch1 的表达, 并诱导 p53、Caspase-3 和 Caspase-9 的活性	[53]
黄腐酚	啤酒花	黄酮类	胰腺癌	AsPC-1 细胞、PANC-1 细胞 L3.6pl 细胞、MiaPaCa-2 细胞、患者来源的胰腺癌细胞 512 和 651	下调 Notch1 中 mRNA 的表达	[57]
香菇多糖	香菇	多糖类	胰腺癌	Capan-1 细胞	下调 Notch1 和 Hes1 的表达	[59]
石蒜碱	石蒜	生物碱	胰腺癌	Panc-1 细胞、Patu8988 细胞	下调 Notch1 的表达和关键血管生成基因	[61]
大黄素	虎杖	萜类	膀胱癌	T24 细胞、5637 细胞	下调 Notch1 的表达	[62]
香芹酚	唇形科植物	萜类	前列腺癌	PC-3 细胞	下调 Notch1 和 Jagged1 的表达	[63]
薯蓣皂素	薯蓣	甾体类	胶质母细胞瘤	T98G 细胞	下调 Notch1 的表达	[64]
山萘酚	山奈	黄酮类	卵巢癌	SKOV-3 细胞	下调 NICD mRNA 的表达和 Notch1 的表达	[66]
飞燕草素	飞燕草	黄酮类	卵巢癌	A2780 细胞	激活 Numb 进而抑制 Notch1 通路	[67]

再者, 尽管天然活性成分种类繁多, 但相比于其他化合物类型, 靶向 Notch 的抗肿瘤化合物以黄酮类报道尤为居多, 这提示了黄酮类化合物在基于 Notch 通路或者抗肿瘤作用方面可能具有优势。除此之外, 未来在针对上述化合物的进一步探究中, 仍需注意以下几方面问题:

(1) 目前针对天然化合物的肿瘤抑制机制研究大多是基于细胞模型完成的, 但药物在体内往往面临的是更为复杂的代谢调控机制, 因此尚需动物实验甚至临床试验进一步探究从而更好地明确这些化合物的作用效果。

(2) Notch 受体包含 Notch1~4, 尽管目前的研究集中在 Notch1 通路, 但大多没有讨论化合物对于其他 Notch 受体的影响, 有报道显示 γ 分泌酶抑制剂阻断了所有 Notch 受体的活性因而存在较强的毒副作用^[68], 因此针对这些化合物的进一步研究有必要阐明其对于 Notch1 的特异性抑制作用。

(3) 天然活性成分抑制 Notch 信号通路机制复杂, 并且

各通路之间可能相互拮抗或者协同, 因此这些化合物单体或联合使用对于各信号之间的协同或代偿作用必将成为未来研究的潜力方向;

(4) 现阶段天然化合物通过 Notch 对肿瘤的抑制机制研究偏向于白血病、肺癌等, 而对于膀胱癌、前列腺癌等研究较少, 因此针对这些癌症未来可加大研究力度。

(5) 天然化合物针对 Notch 通路的研究不应局限于肿瘤治疗方面, 针对其他方面的生物活性(如抗炎症等)同样也值得进一步探索。

如本文所述, 天然化合物基于 Notch 通路的抗肿瘤应用前景非常广阔, 未来有望针对天然化合物开发靶向 Notch 的新型肿瘤治疗药物。

参考文献

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Nat Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.

- [2] BI P, KUANG S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism [J]. Trends Endocrin Met, 2015, 26(5): 248–255.
- [3] LI X, YAN X, WANG Y, *et al.* The Notch signaling pathway: A potential target for cancer immunotherapy [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 45.
- [4] ZHOU B, LIN W, LONG Y, *et al.* Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J]. Signal Transduct Tar, 2022, 7(1): 95.
- [5] METZ CW, BRIDGES CB. Incompatibility of mutant races in *Drosophila* [J]. Nat Sci, 1917, 3(12): 673–678.
- [6] CAI J, QIAO Y, CHEN L, *et al.* Regulation of the Notch signaling pathway by natural products for cancer therapy [J]. J Nutr Biochem, 2024, 123: 109483.
- [7] GOMES CC, SILVA CCG, NASCIMENTO PRP, *et al.* Nutritional status and appetite-regulating hormones in early treatment of acute lymphoblastic leukemia among children and adolescents: A cohort study [J]. Sao Paulo Med J, 2020, 138: 118–125.
- [8] SHLUSH LI, FELDMAN T. The evolution of leukaemia from pre-leukaemic and leukaemic stem cells [J]. J Int Med, 2021, 289(5): 636–649.
- [9] GRABHE C, BOEHMER H, LOOK AT. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(5): 347–359.
- [10] ZHU W, ZHU Y, XU H, *et al.* Flavone inhibited proliferation of T-ALL by promoting c-Cbl-induced ubiquitinylation and degradation of Notch1 [J]. Biochem Bioph Res Co, 2020, 522(3): 684–689.
- [11] ARAI MA, AKAMINE R, HAYASHI N, *et al.* The Notch inhibitors isolated from *Nerium indicum* [J]. J Nat Prod, 2018, 81(5): 1235–1240.
- [12] ARAI MA, AKAMINE R, TSUCHIYA A, *et al.* The Notch inhibitor cowanin accelerates nicastrin degradation [J]. Sci Rep-UK, 2018, 8(1): 5376.
- [13] VARDHINI NM, PUNIA J, JAT S, *et al.* Purification and characterization of pure curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin from North-East India *Lakadong turmeric (Curcuma longa)* [J]. J Chromatogr A, 2023, 1708: 464358.
- [14] 徐征, 宋岭, 武玉慧, 等. 姜黄素对 UMI-77 诱导急性 T 淋巴细胞白血病细胞凋亡的影响及其相关机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(3): 695–703.
- XU Z, SONG L, WU YH, *et al.* Effect of curcumin on apoptosis of acute T-lymphoblastic leukemia cells induced by UMI-77 and its related mechanism [J]. J Exp Hematol, 2022, 30(3): 695–703.
- [15] 王浩, 张松杰, 李航, 等. 植物壬二酸的研究进展[J]. 植物生理学报, 2022, 58(3): 483–491.
- WANG H, ZHANG SJ, LI H, *et al.* Research progress of azelaic acid in plants [J]. Plant Physiol J, 2022, 58(3): 483–491.
- [16] BREATHNACH AS. Azelaic acid: Potential as a general antitumoural agent [J]. Med Hypotheses, 1999, 52(3): 221–226.
- [17] DONG DZ, JIN Y, YANG T, *et al.* Antiproliferative and immunoregulatory effects of azelaic acid against acute myeloid Leukemia via the activation of Notch signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1396.
- [18] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [19] 阿丽亚·奥斯曼, 王效刚, 刘俊远, 等. 小细胞肺癌内科治疗新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1362–1366.
- ALIYA AOSM, WANG XG, LIU JY, *et al.* Advances in the internal medicine treatment of small cell lung cancer [J]. Mod Oncol, 2023, 31(7): 1362–1366.
- [20] PATEL NK, BHUTANI KK. Pinostrobin and *Cajanus lactone* isolated from *Cajanus cajan* (L.) leaves inhibits TNF- α and IL-1 β production: *In vitro* and *in vivo* experimentation [J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 946–953.
- [21] TIWARI RK, AHMAD A, KHAN MS, *et al.* Pinostrobin suppresses the proliferation of lung carcinoma cells by abrogating the cell cycle progression through the inhibition of Notch signaling pathway [J]. Afr J Bot, 2022, 151: 614–622.
- [22] WANG L, FENG T, SU Z, *et al.* Latest research progress on anticancer effect of baicalin and its aglycone baicalein [J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(8): 535–557.
- [23] SU G, CHEN H, SUN X. Baicalein suppresses non-small cell lung cancer cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway [J]. Cancer Biomark, 2018, 22(1): 13–18.
- [24] 李锐, 蒋敏, 陈涛. 白英的研究进展[J]. 巴楚医学, 2020, 3(3): 107–109.
- LI R, JIANG M, CHEN T. Research progress of Baiying [J]. Bachu Med J, 2020, 3(3): 107–109.
- [25] 杜肖. 白英总碱抗 NSCLC 的物质基础和作用机制及临床前安全性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- DU X. Study on the material basis, mechanism and preclinical safety of total alkaloids from *Solanum lyratum* against NSCLC [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2020.
- [26] 孙秀凤, 胡圣林, 周芬, 等. 白英总碱联合顺铂对 Lewis 肺癌移植小鼠肿瘤生长的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(16): 1781–1783.
- SUN XF, HU SL, ZHOU F, *et al.* Effect of total alkaloids from *Solanum lyratum* Thunb. combined with cisplatin on tumor growth in mice with Lewis lung cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(16): 1781–1783.
- [27] STABRAUSKIENE J, KOPUSTINSKIENE DM, LAZAUSKAS R, *et al.* Naringin and naringenin: Their mechanisms of action and the potential anticancer activities [J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1686.
- [28] 孙振峰, 刘公哲, 朱应超, 等. 柚皮素通过 Notch1/Hes1 通路抑制肺癌干细胞增殖、迁移和分化[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(3): 1448–1453.
- SUN ZF, LIU GZ, ZHU YC, *et al.* Naringenin might inhibit proliferation, migration and differentiation of lung cancer stem cells via the Notch1/Hes1 pathway [J]. Genom Appl Biol, 2019, 38(3): 1448–1453.

- [29] YOUSEF A, BASHIR, HASSAN M, *et al.* Anticancer potential and molecular targets of pristimerin: A mini-review [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, (2): 100–108
- [30] 陈翔天, 程超, 谢伊代·图尔荪托合提, 等. 扁蒴藤素调控 Notch 信号通路诱导人肺癌条件重编程细胞死亡的作用机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(20): 2025–2030.
- CHEN XT, CHENG C, XIEYIDAI TERSTHT, *et al.* The mechanisms of pristimerin inducing human lung cancer conditionally reprogrammed cell death via Notch signaling [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2019, 39(20): 2025–2030.
- [31] KHAN A, DHIR M. An update on the global trends in the burden of primary liver cancers [J]. *J Surg Oncol*, 2023, 128(6): 972–979.
- [32] 吕川川, 方永平, 李坤平. Notch 信号通路与肝癌相关的研究进展[J]. *黑龙江医学*, 2023, 47(17): 2173–2176.
- LV CC, FANG YP, LI KP. Advances in Notch signaling pathway associated with hepatocellular carcinoma [J]. *Heilongjiang Med J*, 2023, 47(17): 2173–2176.
- [33] XIANG Z, MIAO Q, ZHANG J, *et al.* AB4 inhibits Notch signaling and promotes cancer cell apoptosis in liver cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(6): 1–10.
- [34] KHANNA K, MISHRA KP, GANJU L, *et al.* Golden root: A wholesome treat of immunity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 496–502.
- [35] LU L, LIU S, DONG Q, *et al.* Salidroside suppresses the metastasis of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the activation of the Notch1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4964–4972.
- [36] 苏优拉, 陈贵林. 黄芪中黄酮类成分的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(3): 849–857.
- SU YL, CHEN GL. Research progress of flavonoids in *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(3): 849–857.
- [37] 赵灵改, 吕学泽, 刘毅, 等. 黄芪中皂苷类成分的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(12): 4937–4946.
- ZHAO LG, LV XZ, LIU Y, *et al.* Research progress of saponins in *Astragalus membranaceus* [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(12): 4937–4946.
- [38] LI H, LLOYD RJ, WANG J. Effect of astragalus polysaccharides on erythrocyte immune adherence of chickens inoculated with infectious bursal disease virus [J]. *Agric Sci China*, 2007, 6(11): 1402–1408.
- [39] LI R, CHEN W, WANG W, *et al.* Antioxidant activity of astragalus polysaccharides and antitumor activity of the polysaccharides and siRNA [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 82(2): 240–244.
- [40] HUANG WH, LIAO WR, SUN RX. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1 [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 551–557.
- [41] WU J, XIAO Z, LI H, *et al.* Present status, challenges, and prospects of dihydromyricetin in the battle against cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3487.
- [42] LU CJ, HE YF, YUAN WZ, *et al.* Dihydromyricetin-mediated inhibition of the Notch1 pathway induces apoptosis in QGY7701 and HepG2 hepatoma cells [J]. *World J Gastrointest*, 2017, 23(34): 6242.
- [43] ZHANG XX, ZUO JQ, WANG YT, *et al.* Paeoniflorin in paeoniaceae: Distribution, influencing factors, and biosynthesis [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 980854.
- [44] 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 QG, CHEN ZL. Effect of paeoniflorin on hepatocellular carcinoma (HCC) cell proliferation, invasion, and apoptosis by inhibiting Notch-1 signaling pathway [J]. *Zhejiang J Integ Tradit Chin West Med*, 2022, 32(6): 520–523.
- [45] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern [J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20211033.
- [46] 贾辉. γ -分泌酶抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2023, 25(2): 113–116, 126.
- JIA H. Research progress of γ -secretase inhibitors in the treatment of breast cancer [J]. *J Shenyang Med Coll*, 2023, 25(2): 113–116, 126.
- [47] YE S, SUN S, CAI J, *et al.* Research progress and future development potential of oridonin in pharmacological activities [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(7): 691–706.
- [48] XIA S, ZHANG X, LI C, *et al.* Oridonin inhibits breast cancer growth and metastasis through blocking the Notch signaling [J]. *Saud Pharm J*, 2017, 25(4): 638–643.
- [49] 肖柳英, 洪晖菁, 潘竞锵, 等. 荔枝核的抑瘤作用及对肝癌组织端粒酶活性的影响[J]. *中国药房*, 2007, 18(18): 1366–1368.
- XIAO LY, HONG HJ, PAN JQ, *et al.* Anti-tumor effect of *Semen litchi* and its effect on telomerase activation of hepatoma tissue [J]. *China Pharm*, 2007, 18(18): 1366–1368.
- [50] LIAO YN, LUO Z, LIU Y, *et al.* Total flavonoids of *Litchi* seed attenuate stem cell-like properties in breast cancer by regulating Notch3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116133.
- [51] NOVO BM, HESSEL GH, FABRI BRC, *et al.* Evaluation of rhamnetin as an inhibitor of the pharmacological effect of secretory phospholipase A2 [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1441.
- [52] ZHANG W, LI B, GUO Y, *et al.* Rhamnetin attenuates cognitive deficit and inhibits hippocampal inflammatory response and oxidative stress in rats with traumatic brain injury [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(1): 35–41.
- [53] LAN L, WANG Y, PAN Z, *et al.* Rhamnetin induces apoptosis in human breast cancer cells via the miR34a/Notch1 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 17(1): 676–682.
- [54] WOOD LD, CANTO MI, JAFFEE EM, *et al.* Pancreatic cancer: Pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386–402.
- [55] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY EM. Pancreatic cancer: A review [J]. *JAMA*, 2021, 326(9): 851–862.

- [56] TULI HS, AGGARWAL V, PARASHAR G, *et al.* Xanthohumol: A metabolite with promising anti-neoplastic potential [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(3): 418–432.
- [57] KUNNIMALAIYAAN S, TREVINO J, TSAI S, *et al.* Xanthohumol-mediated suppression of Notch1 signaling is associated with antitumor activity in human pancreatic cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(6): 1395–1403.
- [58] MUNOZ-CASTIBLANCO T, MEJIA-GIRALDO JC, PUERTAS-MEJIA MA. Lentinula edodes, a novel source of polysaccharides with antioxidant power [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1770.
- [59] 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 TX, WANG FG, *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.
- [60] XIAO H, XU X, DU L, *et al.* Lycorine and organ protection: Review of its potential effects and molecular mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154266.
- [61] QI JD, MENG M, LIU JT, *et al.* Lycorine inhibits pancreatic cancer cell growth and neovascularization by inducing Notch1 degradation and downregulating key vasculogenic genes [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 217: 115833.
- [62] MA L, CHEN K, JIANG K, *et al.* Emodin inhibits the proliferation and invasion of bladder cancer cells via down-regulating Notch1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(9): 9452–9459.
- [63] KHAN F, SINGH VK, SAEED M, *et al.* Carvacrol induced program cell death and cell cycle arrest in androgen-independent human prostate cancer cells via inhibition of Notch signaling [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(13): 1588–1608.
- [64] KHATHAYER F, RAY SK. Diosgenin as a novel alternative therapy for inhibition of growth, invasion, and angiogenesis abilities of different glioblastoma cell lines [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(10): 2336–2351.
- [65] KAMISAH Y, JALIL J, YUNOS NM, *et al.* Cardioprotective properties of kaempferol: A review [J]. *Plants (Basel)*, 2023, 12(11): 2096.
- [66] 于丽秀, 邓亚卉, 邓斌, 等. 山萘酚对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(20): 2040–2043.
YU LX, DENG YH, DENG B, *et al.* Effect of kaempferol on proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells and its mechanism [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2019, 39(20): 2040–2043.
- [67] 李小坤, 冯杰, 张星星, 等. 飞燕草素调节 Numb/Notch 信号通路诱导卵巢癌细胞凋亡[J]. *解剖学研究*, 2023, 45(3): 251–257.
LI XK, FENG J, ZHANG XX, *et al.* The effect of Delkiefin inducing apoptosis of ovarian cancer cells by regulating Numb/Notch signaling pathway [J]. *Anat Res*, 2023, 45(3): 251–257.
- [68] ZHOU B, LIN W, LONG Y, *et al.* Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95–127.

(责任编辑: 于梦娇 郑 丽)

作者简介



胡洪陶, 硕士研究生, 主要研究方向为食品功能成分及功效研究。
E-mail: 651173144@qq.com



孙培元, 博士, 讲师, 主要研究方向为食药资源的开发与利用。
E-mail: sunxingjia8888@126.com