DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.036

中药黄酮类成分抗消化道肿瘤作用机制的研究进展

杨振耀[1],王成志[1],李文君[1],郑成垒[1],张晓青[2],刘培民[1],李东东[1]
(1.河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;2.郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

摘要:消化道肿瘤的发病率及死亡率在我国均位居前列,为社会带来巨大的医疗负担。为寻求更好的疗效,针对肿瘤的治疗越来越多样化,近年来中医药在抗肿瘤方面的作用被发掘发展,中药可在中医理论指导下发挥扶正祛邪抗肿瘤的作用。黄酮类化合物是诸多中药主要有效成分之一,具备多靶点、多途径、低毒性等优势,且可促进胃肠道健康,防治胃肠道疾病。因此,黄酮类化合物治疗消化道肿瘤具备一定的优势。现代研究表明,黄酮类化合物如黄芩苷、槲皮素、木犀草素、异甘草素、川陈皮素等可通过调控细胞自噬、细胞焦亡、线粒体凋亡、铁死亡、上皮间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)、肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages,TAMs)、微RNA(microRNA,miRNA)、血管生成、代谢重编程、甲基化等多种方式发挥抗消化道肿瘤作用。筛选梳理近年来国内外黄酮类化合物治疗消化道肿瘤的研究,总结黄酮类化合物抗消化道肿瘤的作用机制,以期支持黄酮类化合物在消化道肿瘤治疗中的进一步探讨,推动黄酮类化合物的深入研究及在临床中的开发应用。

关键词:消化道肿瘤;黄酮;中药;作用机制;研究进展
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0182-09

Research Progress on Mechanisms of Flavonoids in Traditional Chinese Medicine Against Gastrointestinal Tumor

YANG Zhenyao[1],WANG Chengzhi[1],LI Wenjun[1],ZHENG Chenglei[1],ZHANG Xiaoqing[2],LIU Peimin[1],LI Dongdong[1]
(1. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,Henan,China)

Abstract:The incidence and mortality of gastrointestinal tumors are among the highest in China,posing a significant medical burden on society. In search of better therapeutic effects,the treatment of tumors has become increasingly diversified. In recent years,the role of traditional Chinese medicine(TCM) in cancer treatment has been explored and developed. Under the guidance of TCM theory,herbal medicines can enhance the body's resistance and remove malign influences to combat tumors. Flavonoids,as one of the main effective components in many herbal medicines,have multiple advantages including multi-target effects,multi-pathway interactions and low toxicity. They can also promote gastrointestinal health and prevent gastrointestinal diseases. Therefore,flavonoids have certain advantages in treating gastrointestinal tumors. Modern research has shown that flavonoids such as baicalin,quercetin,luteolin,isoliquiritigenin and hesperidin can exert anti-tumor effects through various mechanisms including regulating autophagy,pyroptosis,mitochondrial apoptosis,ferroptosis,epithelial-mesenchymal transition(EMT),tumor-associated macrophages(TAMs),microRNA(miRNA),angiogenesis,metabolic reprogramming and methylation. This paper reviewed recent domestic and international research on flavonoids in the treatment of gastrointestinal tumors,summarized the mechanisms of flavonoids against gastrointestinal tumors,and supported further discussion on the use of flavonoids in gastrointestinal tumor treatment,promoting in-depth research and clinical development of flavonoids.

Keywords:gastrointestinal tumors;flavonoids;traditional Chinese medicine;mechanisms of action;research progress

---

基金项目:国家自然科学基金项目(82204981);国家中医临床研究基地科研专项(2021JDZX2002);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145);河南省中医药科学研究专项(20-21ZY2115);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ08,2023BSJJ02);河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057,2023KYCX043,2023KYCX051)

作者简介:杨振耀(2000-),男,河南安阳人,硕士在读,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。
通讯作者:刘培民(1973-),男,山东枣庄人,教授,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。E-mail:lpm2020@163.com。
李东东(1989-),男,河南开封人,主治医师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。E-mail:dongdongli2018@126.com。

消化道肿瘤包括食管癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、胆癌、结直肠癌等，据最新统计，2022年有近2000万例新发癌症病例，其中结直肠癌和胃癌的发病率分别高达9.6%和4.9%，而结直肠癌、肝癌、胃癌和胰腺癌的致死比例分别为9.3%、7.8%、6.8%和4.8%[1]。在中国，消化道肿瘤占癌症死亡总数的45%[2]，消化道肿瘤的发病率和病死率均居高不下，所带来的医疗和社会负担日益加剧。为寻求更好的疗效，肿瘤的治疗越来越多样化。有学者提出，恶性肿瘤的治疗包括多学科综合诊疗以及治疗方案的合理组合与安排，这不是多种治疗方法的简单叠加，而是全面考虑患者和肿瘤的特点及具体情况，这与中医药“整体观念”与“辨证论治”等思想不谋而合[3]，中医可通过中药扶正祛邪发挥抗癌的作用，现代研究也表明中药抗肿瘤具备多靶点、多途径、低毒高效等优势[4]。

黄酮类化合物是大多数中药的主要有效成分之一，许多中药的种子、根、茎、花、叶及果实均含有黄酮类化合物。研究表明，黄酮类化合物对肿瘤具有一定的防治作用[5-6]，可通过调节清除活性氧化物的酶活性、调节细胞周期、诱导细胞凋亡和自噬、抑制癌细胞的增殖和侵袭能力等途径发挥抗肿瘤作用[7]。且黄酮类化合物经胃肠道代谢吸收，非但不会对胃肠道产生负面刺激，反而可促进胃肠道健康，通过维持肠道均衡、调节肠道内分泌系统等方式起到防治胃肠道疾病的效果[8]。因此，黄酮类化合物对消化道肿瘤的治疗具有重要意义。本文综述中药黄酮类成分治疗消化道肿瘤的作用机制，旨在支持进一步的研究、开发和应用，为其投入临床使用提供参考依据。

1 中医药治疗消化道肿瘤

中医虽无“消化道肿瘤”之病名，但古籍中也有相关记载，如“噎膈”“伏梁”“肝积”“积聚”“锁肛痔”等[9]，可见中医对消化道肿瘤早有一定的认识。在中医观念中，消化道肿瘤病理因素不外乎寒、热、痰、瘀、虚、毒等，治法也随之对应，如温阳散寒、清虚实热、化痰散瘀、活血通络、扶助正气、解毒散结等。但癌症病因病机复杂，在整体观念指导下，现代医家多以扶正祛邪为主要治则[10]，正如《肿瘤临证备要》中所言：“祖国医学认为肿瘤的形成是正气虚亏，脏腑功能失调而致气血瘀滞、痰积毒郁、热毒蕴结，进而形成肿块。”所谓理法方药，理法俱备，古今医家也总结出许多经典名方用治消化道肿瘤，如《医学心悟》中以启膈散治疗噎膈，出自《金匮要略》的鳖甲煎丸现多用治肝癌[11]，出自《伤寒论》的乌梅丸现多用治结直肠癌[12]等。中药依其理法发挥扶正祛邪抗肿瘤的功效，常用抗消化道肿瘤中药有黄芪、黄芩、淫羊藿、陈皮、石斛等。

2 中药黄酮类成分治疗消化道肿瘤

中药黄酮类成分广泛存在于中药中，是诸多中药的有效成分之一。自20世纪90年代以来，关于黄酮类化合物的研究呈上升趋势，其具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种生物活性的同时，安全性较为可靠，在一些临床研究中不良反应较少[13]。也有研究表明，中药黄酮类成分不仅有良好的抗肿瘤作用，且具备靶点多、不良反应小、可与其他治疗协同增效的特点[14]。中药黄酮类成分可通过调控细胞自噬、细胞焦亡、线粒体凋亡、铁死亡、上皮间充质转化（Epithelial-mesenchymal transition，EMT）、肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-associated macrophages，TAMs）、微RNA（microRNA，miRNA）、血管生成、代谢重编程、甲基化等途径发挥治疗消化道肿瘤的作用。其作用机制见插页XXX图1、表1。

2.1 中药黄酮类成分调控细胞自噬治疗消化道肿瘤

自噬在癌症中的作用复杂且多面。一方面，自噬即自我吞噬，是一种细胞内部的清理机制，可清除细胞内受损过氧化物酶体、线粒体及清除致癌病原体感染等抑制消化道肿瘤的发生。在这一阶段，如果自噬受到抑制，可能会激活癌基因，促进癌症的发生发展。另一方面，在癌症发生的早期阶段，自噬过程的破坏引起癌基因的积累和活性氧种类的增加，促进癌症的发生与发展。而在肿瘤发展阶段，自噬可使肿瘤细胞进入一种可逆的休眠状态，从而长期存活，成为肿瘤细胞存活的一种保护机制。在这种情况下，抑制自噬有助于抑制肿瘤的进一步发展[15-16]。研究发现，中药黄酮类成分如木犀草素、黄芩素、马鞭草总黄酮可调控细胞自噬，发挥抗消化道肿瘤作用。

木犀草素可提升微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ（Microtubule-associated protein 1 light chain 3-Ⅱ，LC3-Ⅱ）的水平，降低自噬接头蛋白（Sequestosome 1，SQSTM1/p62）水平，诱导自噬，调控c-Jun N末端激酶（C-Jun N-terminal kinase，JNK）信号通路，上调死亡受体5（Death receptor 5，DR5），从而增加肝癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand，TRAIL）诱导的凋亡信号的敏感性，发挥抗肝癌作用[17]。木犀草素可抑制丙酮酸激酶M2亚型（Pyruvate kinase M2 isoform，PKM2）的表达，提高LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比值，抑制p62表达，诱导自噬，抑制肝癌细胞增殖[18]。黄芩素可抑制PI3K/AKT信号通路，上调LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，增加p62表达，诱导胃癌细胞自噬[19]。马鞭草总黄酮可抑制AKT、哺乳动物雷帕霉素蛋白（Mammalian rapamycin protein，mTOR）磷酸化，抑制AKT/mTOR信号通路，上调Beclin-1表达，提升LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ水平，诱导肝癌细胞自噬，抑制其增殖[20]。

2.2 中药黄酮类成分调控细胞焦亡治疗消化道肿瘤

由于大多数肿瘤对凋亡具有自然抵抗性，因此，非凋亡性细胞死亡如细胞焦亡的相关研究越来越多。细胞焦亡是一种程序性炎症性细胞死亡，由炎症小体通过经典途径中的半胱氨酸蛋白酶-1（Cysteinyl aspartate specific proteinase-1，Caspase-1）和非经典途径中的Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11激活及诱发。细胞焦亡在胃肠道肿瘤的发展中可发挥双重作用，既可阻碍肿瘤的生成和发展，增强肿瘤对化疗的敏感性，又为肿瘤生长提供有利的微环境，但总的来说，其在肿瘤治疗中的积极作用大于促进肿瘤发展方面的影响[21]。中药黄酮类成分如猫尾草异黄酮、木犀草素均可诱导细胞焦亡抑制消化道肿瘤细胞增殖。

猫尾草异黄酮可激活Nod样受体蛋白3（Nod-like receptor protein 3，NLRP3）炎症体，促进Caspase-1的活化，提升裂解的白细胞介素（Interleukin，IL）-1β、IL-18蛋白表达，形成成熟的炎症因子，同时促进消皮素D（Gasdermin D，GSDMD）的裂解，加快乳酸脱氢酶（Lactate dehydrogenase，LDH）的释放，诱发细胞焦亡，从而抑制肝癌细胞增殖[22]。猫尾草异黄酮可激活Caspase-3，导致GSDME裂解，产生GSDMD-NT，激活Caspase-3/GSDME信号传导触发焦亡，从而抑制食管癌细胞增殖[23]。木犀草素可调控NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路，调控NLRP3的蛋白表达，激活Caspase-1，导致IL-1β、IL-6、GSDMD的裂解，产生GSDMD的N末端片段（The N-terminal fragment of GSDMD，GSDMD-NT），从而诱发结肠癌细

表1 中药黄酮类成分抗消化道肿瘤的作用机制总结

药理作用	黄酮类成分	来源	细胞/动物模型	具体作用机制	参考文献
诱导细胞自噬	木犀草素	木犀草	肝癌 Huh7、Hep3B 细胞	上调 LC3－Ⅱ，下调 p62	[17]
			肝癌 HepG2 细胞	抑制 PKM2 表达	[18]
	黄芩素	黄芩	胃癌 MGC－803 细胞	抑制 PI3K/AKT 信号通路	[19]
	马鞭草总黄酮	马鞭草	肝癌 HepG2、Huh7 细胞，BALB/c 裸鼠	抑制 AKT/mTOR 信号通路	[20]
促进细胞焦亡	猫尾草异黄酮	猫尾草	肝癌 HepG2、SMMC 7721、Huh7、Bel7402 细胞	激活 NLRP3，促进 GSDMD 裂解	[22]
			食管癌 KYSE510、KYSE30 细胞，BALB/c 裸鼠	激活 Caspase－3/GSDME 信号传导	[23]
	木犀草素	木犀草	结肠癌 HT－29 细胞，BALB/c 裸鼠	激活 NLRP3，促进 GSDMD 裂解及 GSDMD－NT 产生	[24]
促进线粒体凋亡	异甘草素	甘草	肝癌 Hep3B、HepG2 细胞	调控 MAPK、STAT3 和 NF－κB 信号通路	[26]
	甘草苷	甘草	肝癌 HepG2 细胞	调控 MAPK/AKT/NF－κB 信号通路	[27]
	毛蕊异黄酮	黄芪	胃癌 AGS 细胞	调控 MAPK/STAT 3/NF－κB 通路	[28]
				上调 Bax、cle－Caspase－3 表达，下调 Bcl－2、cle－Caspase－9 表达	[30]
	新西兰牡荆苷Ⅱ	铁皮石斛	胃癌 AGS 细胞	调控 MAPK 通路及 Bax /Bcl－2 途径	[31]
诱导细胞铁死亡	芦荟素	芦荟	结直肠癌 HCT116、SW480 细胞	促进 ROS 生成及 Fe^{2+}、MDA 的积累	[33]
	槲皮素	槲树	肝癌 HepG2 细胞、Hep3B 细胞，结直肠癌 HCT116 细胞	促进 ROS 生成	[34]
	汉黄芩素	黄芩	胰腺癌 PANC－1、AsPC－1 细胞，BALB/c 裸鼠	上调 Fe^{2+}、ROS 水平	[35]
	白杨素	白杨树	胰腺癌 PANC－1、AsPC－1、BxPC－3、Capan－2 细胞，BALB/c 裸鼠	抑制 CBR1 活性，上调 Fe^{2+}、ROS 水平	[36]
	黄芩苷	黄芩	胃癌 SGC－7901 细胞	上调 ROS、MDA 水平，抑制 GSH 活性	[37]
			肝癌 HepG2 细胞	抑制 PI3K/AKT/FoxO3a 信号通路	[38]
抑制上皮间质转化	牡荆素	牡荆叶	胃癌 SGC－7901、AGS 细胞，无胸腺裸鼠	抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	[41]
	高良姜素	高良姜	胃癌 SGC－7901 细胞	抑制 HIF－1α	[42]
	黄芩黄酮Ⅰ	黄芩	结直肠癌 LoVo 细胞	提升 E－cadherin 表达，降低 N－cadherin、Vimentin 表达	[43]
	川陈皮素	陈皮	胃癌 SGC－7901 细胞	抑制 STAT3 信号通路	[44]
	异紫罗兰素	紫罗兰	肝癌 HepG2、Bel－7402 细胞	抑制 TGF－β/Smad 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	[45]
调控 TAMs	槲皮素	槲树	肝癌 H22 和 HepG2 细胞，BALB/c 裸鼠	抑制 NF－κB 信号通路	[47]
	黄卡瓦胡椒素 B	胡椒	胃癌 SGC－7901 细胞，BALB/c 裸鼠	激活 TGF－β1/SMAD4 通路	[48]
	牡荆素	牡荆叶	AOM 和 DSS 诱导的结直肠癌小鼠模型	促使 M1 型 TAMs 极化，上调 iNOS，NO，下调 eNOS	[49]
	香叶木素	菊花	胃癌 AGS 细胞，BALB/c 裸鼠	抑制 TRAF2/NF－κB 信号通路	[50]
调控 miRNA	姜黄素	姜黄	食管癌 KYSE150、KYSE450 细胞，BALB/c 裸鼠	调控 circNRIP1/miR－532－3p/AKT3 通路	[53]
	木犀草素	木犀草	肝癌 HepG2、Huh7 细胞，裸鼠	上调 miR－6809－5p 表达	[54]
			结直肠癌 HT－29、SW480 细胞，BALB/c 裸鼠	调控 miR－384/PTN 轴	[55]
抑制血管生成	甜橙黄酮	橘皮	肝癌 HepG2/C3A 细胞，BALB/c 裸鼠	靶向 VEGF/VEGFR2/AKT 信号通路	[58]
	花青素	葡萄	肝癌 Hep3B 细胞，裸鼠	抑制 NF－κB 激活	[59]
	羟基红花黄色素 A	红花	肝癌 HepG2 细胞，BALB/c－nu 裸鼠	抑制 PI3K/AKT 信号通路	[60]
	黄芩素、汉黄芩素	黄芩	胰腺导管腺癌 BxPC－3 细胞，鸡胚绒毛尿囊膜模型	抑制 STAT3 及 PI3K/AKT/NF－κB 通路	[61]
	槲皮素、木犀草素	槲树、木犀草	结肠腺癌 HT－29 细胞	抑制 AKT/mTOR 信号通路	[62]
	异槲皮素	槲树	胃癌 AGS 细胞，鸡胚绒毛尿囊膜模型	抑制血管生成	[63]
调节代谢重编程	黄芩素	黄芩	食管癌 KYSE150 细胞	靶向 HIF－1A 蛋白	[65]
	柚皮苷	橘皮	结肠癌 LoVo CCL－229、HCT116 CCL－247 细胞	抑制 HIF1A、ENO2 表达	[66]
	川陈皮素	陈皮	胃癌 AGS 细胞和胃腺癌顺铂耐药细胞 AGS－DDP	抑制 ACLY 和 PPARγ 蛋白表达	[68]
	三裂鼠尾草素	鼠尾草	肝癌 HCCLM3、Huh7、MHCC97H、MHCC97L、HepG2、Hep3B 细胞，BALB/c 裸鼠	抑制 PI3K/AKT/GSK－3β 信号通路	[69]
调节甲基化	黄芩苷	黄芩	肝癌 HepG2 胞，BALB/c 裸鼠	调控 METTL3/HKDC1/JAK2/STAT1/Caspase－3 通路	[71]
	漆黄素	银杏叶	胰腺癌 BxPC－3、MiaPaCa－2、PANC－1 细胞	抑制 ZC3H13、PHF10 蛋白表达	[72]
	金雀异黄素	大豆	结直肠癌 HT29、SW620、LOVO、HCT116 细胞	抑制 Wnt/β－catenin 信号通路	[73]

胞焦亡[24]。

2.3 中药黄酮类成分调控线粒体凋亡治疗消化道肿瘤 线粒体是细胞内负责能量代谢、细胞信号传递的关键细胞器,也在细胞分化和发育过程中发挥作用,具有自己的基因组,能够进行自主复制和部分蛋白质的合成。线粒体在消化道肿瘤中具有多面性作用,如线粒体DNA的突变和线粒体功能的改变可能促进肿瘤的发生和发展,线粒体在调控肿瘤细胞凋亡过程中发挥着核心作用,可调控凋亡信号传递、线粒体膜通透性变化、氧化应激等途径调控细胞凋亡。因此,可通过影响肿瘤细胞线粒体功能、线粒体相关信号通路、免疫调节,从而导致肿瘤细胞凋亡、坏死[25]。中药黄酮类成分如异甘草素、甘草苷、毛蕊异黄酮、新西兰牡荆苷Ⅱ可调控凋亡信号传导、线粒体膜电位变化等抑制消化道肿瘤的发展。

异甘草素可增加JNK、p38 MAPK磷酸化水平,降低ERK、STAT3、NF-κB磷酸化水平,调控MAPK、STAT3和NF-κB信号通路,降低Bcl-2的水平,提高Bax、PARP水平,激活Caspase-3/9,诱导肝癌细胞线粒体凋亡[26]。甘草苷通过调控MAPK/AKT/NF-κB信号通路,导致Bad、Cyt C、cle-Caspase-3、cle-PARP-1表达水平增加,诱导肝癌细胞凋亡[27]。毛蕊异黄酮可调控MAPK/STAT 3/NF-κB通路,促进Bad、cle-Caspase-3、cle-PARP、Cyt C的表达,降低Bcl-2表达,诱导胃癌细胞线粒体凋亡[28]。干细胞(Cancer stem cell,CSC)定义为癌症转移、复发和化疗耐药的关键因素,靶向胃癌干细胞是治疗胃癌的有效方法[29]。毛蕊异黄酮可降低线粒体膜电位,上调Bax表达,下调Bcl-2表达,促进Cyt C的释放,提升cle-Caspase-3/9的表达,诱导胃癌干细胞凋亡[30]。铁皮石斛的共性黄酮类成分新西兰牡荆苷Ⅱ可提升NF-κB表达,上调ERK、JNK及p38表达,提升Bax/Bcl-2水平,调控MAPK通路及Bax/Bcl-2途径,增加Caspase-8表达,诱导肝癌细胞凋亡[31]。

2.4 中药黄酮类成分调控铁死亡治疗消化道肿瘤 铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡过程,其特征是细胞膜或细胞器上的脂质过氧化物积累,导致细胞膜损伤和细胞死亡。而一些肿瘤细胞通过上调抗氧化系统来抵抗传统治疗方法如化疗和放疗,可通过靶向铁死亡的关键调控因子,如谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione Peroxidase 4,GPX4)或溶质载体家族7成员11(Solute carrier family 7 member 11,SLC7A11),克服这种抵抗性。且铁死亡是一种免疫原性细胞死亡,能够激活肿瘤特异性的免疫反应,有助于免疫系统识别和攻击肿瘤细胞。与传统治疗手段相比,铁死亡的诱导也更加特异于肿瘤细胞,具有较少的不良反应。因此,铁死亡提供了一种新的治疗消化道肿瘤的策略[32]。研究发现,中药黄酮类成分如芦荟素、槲皮素、汉黄芩素、白杨素、黄芩苷皆可上调ROS水平,诱导消化道肿瘤细胞铁死亡或协同化疗增效。

芦荟素可促进ROS生成,增加细胞内Fe^{2+}和丙二醛(Malondialdehyde,MDA)的积累,诱导结直肠癌细胞铁死亡[33]。槲皮素通过调控转录因子EB(Transcription factor EB,TFEB)介导的溶酶体激活,促进铁蛋白降解和铁释放,增加细胞内的Fe^{2+},协同其诱导的ROS积累,引发脂质过氧化和铁死亡,发挥抗结肠癌及肝癌作用[34]。汉黄芩素可抑制Nrf2表达,降低GPX4活性,下调谷胱甘肽(Glutathione,GSH)水平,增加转铁蛋白受体和转铁蛋白的表达,提升Fe^{2+}及超氧化物和ROS水平,诱导铁死亡从而抑制胰腺癌细胞生存和增殖[35]。吉西他滨抗肿瘤作用机制之一是诱导肿瘤细胞产生ROS,而吉西他滨作用于胰腺癌细胞,上调了羰基还原酶(Carbonyl reductse 1,CBR1)表达,减少氧化应激,限制了吉西他滨的抗肿瘤活性。而白杨素可与CBR1结合,抑制其活性,升高ROS水平,诱导依赖ROS的自噬,提升Fe^{2+},引发脂质过氧化,从而导致铁死亡,增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性[36]。黄芩苷可提升p53水平,抑制SLC7A11蛋白表达,导致MDA、ROS水平升高,GSH活性和GPX水平降低,诱导胃癌细胞铁死亡[37]。黄芩苷可下调p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-FoxO3a/FoxO3a比值,靶向PI3K/AKT/FoxO3a信号通路,上调ROS、Fe^{2+}水平,下调SLC7A11、GPX4、GSH水平,诱导肝癌细胞铁死亡[38]。

2.5 中药黄酮类成分调控EMT治疗消化道肿瘤 EMT是一种细胞表型和分子特性的复杂变化过程,其中上皮细胞失去其上皮特性并获取间质细胞的特性,细胞获得更高的迁移和侵袭能力。EMT与恶性肿瘤关系密切,在消化道肿瘤中,EMT使肿瘤细胞抗凋亡能力、侵袭性增强,对化疗产生抵抗性,以及使肿瘤细胞获得干细胞特性,导致肿瘤复发及转移。但EMT是一个可逆的动态过程,因此可通过靶向EMT相关信号通路,抑制转录因子等方式调控EMT治疗消化道肿瘤[39]。中药黄酮类成分如牡荆素、高良姜素、黄芩黄酮Ⅰ、异紫罗兰素均可抑制EMT发挥抗消化道肿瘤作用。

缺氧诱导因子-1α(Hypoxia-inducible factor-1 alpha,HIF-1α)是EMT过程中的关键调控因子[40]。牡荆素可降低高迁移率族蛋白1(High mobility group box 1,HMGB1)的水平,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而下调HIF-1α表达,上调E-cadherin表达,同时降低N-cadherin、MMP-9、MMP-2的表达,抑制EMT发挥抗胃癌作用[41]。高良姜素可抑制HIF-1α,逆转其诱导的EMT,从而抑制胃癌细胞增殖与侵袭[42]。黄芩黄酮Ⅰ可提升E-cadherin表达,降低N-cadherin、Vimentin表达,从而抑制结直肠癌的EMT[43]。川陈皮素可调控STAT3信号通路,降低Vimentin、Fibronectin的表达,提升E-cadherin表达,抑制胃癌的EMT过程[44]。异紫罗兰素抑制转化生长因子β1(Transforming growth factor,TGF-β1)激活的TGF-β/Smad和PI3K/AKT/mTOR信号通路,减少Smad2/3、AKT、mTOR和P70S6K的磷酸化水平,降低MMP-2和MMP-9的表达和分泌,增加E-cadherin的表达,减少N-cadherin、Vimentin、Snail和Slug的表达,抑制EMT从而治疗转移性肝癌[45]。

2.6 中药黄酮类成分调控TAMs治疗消化道肿瘤 TAMs是一类在肿瘤微环境中发现的巨噬细胞,通常被肿瘤细胞所操纵,从而发挥促进肿瘤生长、侵袭、转移和免疫逃逸的作用。TAMs包括M1型TAMs与M2型TAMs。M1型TAMs即经典的激活型TAMs,通常与抗肿瘤免疫反应相关,不仅能够释放促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)、干扰素γ(Nterferon-γ,IFN-γ)和IL-12等,激活T细胞和其他免疫细胞,也可释放抑制血管生成的因子。M2型TAMs即替代激活型TAMs,通常与促进肿瘤生长、免疫抑制和组织修复相关。可以释放IL-10、TGF-β等免疫抑制因子,以及促进血管生成和组织修复的因子[46]。因此,可通过调

控 TAMs 的极化状态,使其倾向于 M1 型或抑制 M2 型以发挥抗肿瘤作用。中药黄酮类成分如槲皮素、黄卡瓦胡椒素 B、牡荆素、香叶木素可调控 TAMs 抑制消化道肿瘤进展。

槲皮素可抑制 IκBα、p65 磷酸化,调控 NF-κB 信号通路,下调 PD-L1 表达,增加 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ水平,降低 CD206 比例,提升 CD86 比例,进而促进 TAMs 自噬,诱导 M1 型 TAMs 极化发挥抗肝癌作用[47]。黄卡瓦胡椒素 B 上调 TGF-β1、SMAD4 蛋白的表达,激活 TGF-β1/SMAD4 通路,提高 iNOS、CD86 表达,降低精氨酸酶 1(Arginase1,Arg1)、CD206 表达,促进 TAMs 向 M1 型极化,抑制 M2 型极化,从而抑制胃癌进展[48]。NO 的生成是胃肠道慢性炎症性疾病的一个中心特征,在炎症微环境中,牡荆素可抑制 M1 型 TAMs 极化,减少 NO 分泌,改善结肠炎组织中的炎症。而在癌性微环境中牡荆素可促使 M1 型 TAMs 极化,升高 iNOS、NO,下调 eNOS。即牡荆素能够在炎症组织和癌症微环境中分别程序化不同的 TAMs 极化,同时抑制 AOM/DSS 诱导的结肠炎和癌变,减少结直肠癌小鼠中慢性结肠炎诱导的结直肠癌的发生率[49]。香叶木素可降低胃癌细胞中的 TRAF2/NF-κB 活性,通过靶向 TRAF2/NF-κB 信号通路,降低 TGF-β、IL-10 的表达,抑制 M2 型极化,发挥抗胃癌作用[50]。

2.7 中药黄酮类成分调控 miRNA 治疗消化道肿瘤 miRNA 是一类内源性的小型非编码 RNA 分子,通常由 19~24 个核苷酸组成。它们在细胞中扮演基因表达调控者的角色,通过与目标信使 RNA(mRNA)的互补配对,影响基因的表达。miRNA 可调控肿瘤抑制基因和促进基因的表达,影响肿瘤细胞的生长、分化、凋亡和转移;调控肿瘤微环境;调控与细胞代谢相关的基因,影响肿瘤细胞的代谢状态;调控肿瘤细胞与免疫系统的相互作用,影响肿瘤细胞逃避免疫监视的能力;调控肿瘤干细胞的自我更新和分化,影响肿瘤的复发和转移。因此,miRNA 在肿瘤发生发展中起到关键作用,被认为是癌症治疗的潜在靶点,可通过调节特定 miRNA 的表达治疗消化道肿瘤[51]。中药黄酮类成分如木犀草素、姜黄素可调控 miRNA 抑制消化道肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭。

研究发现,circNRIP1 可靶向 miR-595/SEMA4D 轴,抑制 PI3K/AKT 信号通路,在体外和体内调节食管鳞癌细胞的生长、迁移和侵袭[52]。circNRIP1 结合 miR-532-3p 和 AKT3 促进食管癌的进展,而姜黄素可上调 miR-532-3p 表达抑制 AKT 磷酸化,即姜黄素调控 circNRIP1/miR-532-3p/AKT3 通路抑制食管癌细胞增殖及侵袭[53]。木犀草素可上调 miR-6809-5p 的表达,miR-6809-5p 可靶向 FLOT1 mRNA 的3非翻译区,抑制 FLOT1 的表达,失活 Erk1/2、p38、JNK 和 NF-κB 信号传导,导致多个细胞周期和凋亡相关基因的失调,如 Cyclin A、Cyclin B1、CDK1、CDK2、p21、p27、Bax、Bcl-2 等,使细胞在 G0/G1 期或 G2/M 期发生周期阻滞,抑制肝癌进展[54]。多效生长因子(Pleiotrophin,PTN)在肿瘤组织中高表达,而 miR-384 能与 PTN mRNA 的3′-UTR 结合,使 PTN 表达减少。木犀草素可上调结直肠癌细胞和组织中的 miR-384 表达,下调 PTN 表达,抑制细胞迁移和侵袭。即木犀草素可调控 miR-384/PTN 轴抑制结直肠癌进展[55]。

2.8 中药黄酮类成分调控血管生成治疗消化道肿瘤 消化道肿瘤的发病机制尚未完全阐明,但血管生成是癌细胞生长、侵袭和转移的关键病理基础。消化道肿瘤血管生成与血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)家族、HIF 家族、成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor,FGF)家族和 MMP 家族密切相关[56]。抗血管生成治疗的机制不同于传统的放化疗,可以延长肿瘤患者的总生存期,但临床常用抗血管生成药物多以 VEGF 为靶点,如贝伐珠单抗、舒尼替尼、瑞戈非尼等。多项临床试验表明,这些抗血管生成药物可能导致缺氧、酸化,改变肿瘤微环境,加速肿瘤进展、转移和治疗药物耐药性[57]。因此,可通过天然产物如黄酮类化合物发挥抗血管生成作用以抑制消化道肿瘤进展。中药黄酮类成分如甜橙黄酮、花青素、黄芩素、汉黄芩素、槲皮素、木犀草素、异槲皮素均可抑制血管生成从而发挥抗消化道肿瘤作用。

在小鼠异种移植肿瘤模型中,甜橙黄酮抑制 HepG2/C3A 人肝癌细胞来源的肿瘤生长,并降低 CD31 及 VEGF 的表达水平。进一步研究发现,甜橙黄酮可降低 HIF-1α 蛋白水平,下调 VEGF 表达,下调 AKT 的磷酸化水平,抑制血管生成;也可直接与 VEGFR2 结合抗血管生成,即甜橙黄酮靶向 VEGF/VEGFR2/AKT 信号通路抑制肝癌血管生成[58]。花青素可抑制 NF-κB 激活,抑制肿瘤内微血管密度从而抗血管生成,抑制肝细胞癌进展[59]。羟基红花黄色素 A 可联合 PI3K/AKT 信号通路抑制剂 LY294002 抑制 PI3K/AKT 信号通路,抗肝癌血管生成[60]。黄芩素和汉黄芩素可抑制 STAT3 及 PI3K/AKT/NF-κB 通路,减少 VEGFA、HIF-1α、MMP-9、IL-6 和TNF-α 表达,抑制胰腺癌血管生成[61]。槲皮素和木犀草素与 5-氟尿嘧啶联合使用可下调 AKT 和 mTOR 的表达,抑制 AKT/mTOR 信号通路,阻断 VEGF 信号的激活,抑制血管生成增强 5-氟尿嘧啶抗结直肠癌作用[62]。异槲皮素可有效抑制在鸡胚绒毛尿囊膜中植入的 AGS 胃癌细胞的血管生成和肿瘤生长[63]。

2.9 中药黄酮类成分调控代谢重编程治疗消化道肿瘤 代谢重编程是肿瘤细胞适应其快速生长和侵袭性行为的一种方式,包括葡萄糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等,与肿瘤的免疫逃逸和治疗抵抗性密切相关。如消化道肿瘤细胞倾向于通过糖酵解过程产生能量,对维持肿瘤细胞的快速生长、分裂和存活至关重要。因此,可通过靶向葡萄糖代谢,调节脂质代谢,干预氨基酸代谢等方式抑制肿瘤发生进展[64]。中药黄酮类成分如黄芩素、柚皮苷、川陈皮素、三裂鼠尾草素可调控代谢重编程抑制消化道肿瘤发展或协同化疗药物增效增敏。

黄芩素可以通过氢键连接 HIF-1A、糖酵解相关的限速酶己糖激酶 1(Hexokinase 1,HK1)以及糖酵解相关基因如 PKM2,从而调节糖酵解过程并影响食管癌细胞的能量供应将食管癌细胞阻滞在 G1 期从而调节细胞周期,抑制细胞增殖,同时增强其对放疗的敏感性[65]。HIF-1A 可上调糖酵解关键基因烯醇酶 2(Enolase 2,ENO2)表达水平并增强结肠癌细胞的有氧糖酵解能力,其高表达提示结肠癌患者预后不良。而柚皮苷可降低 HIF-1A 的转录活性,调控 ENO2 的表达,从而抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭[66]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPARγ)通过与靶基因启动子区的调控序列结合,调控脂肪的代谢和脂肪细胞的增殖与分化。ATP-柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase,ACLY)促进脂肪酸合成,从而支持肿瘤细胞的增殖和存

活[67]。川陈皮素可下调 ACLY 和 PPARγ 蛋白表达,调控脂质代谢抑制胃癌细胞发展,改善胃癌对顺铂的耐药性[68]。三裂鼠尾草素可抑制 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路,从而抑制肝癌细胞的有氧糖酵解和对5-氟尿嘧啶的耐药性[69]。

2.10 中药黄酮类成分调控甲基化治疗消化道肿瘤 甲基化是指活性甲基基团在甲基转移酶的催化下转移到目标化学物质上,在不改变分子序列的情况下改变分子的功能或活性。主要包括 DNA 甲基化、RNA 甲基化、蛋白质甲基化。甲基化可以调控基因的表达,沉默肿瘤抑制基因,或激活原癌基因,影响癌症的发展。但甲基化是一个可逆的生物化学过程,因此可靶向调控 DNA 甲基转移酶、RNA 甲基转移酶、蛋白质精氨酸甲基转移酶和蛋白质赖氨酸甲基转移酶等来抑制消化道肿瘤的发展[70]。中药黄酮类成分如黄芩苷、漆黄素、金雀异黄素可调控甲基化抑制消化道肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。

黄芩苷可下调甲基转移酶3(Methyltransferase 3,METTL3)表达,调控己糖激酶结构域蛋白1(Hexokinase domain containing 1,HKDC1)基因的 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine,m6A)修饰水平,从而抑制 JAK2,STAT1 的磷酸化水平,活化 Caspase-3,在高葡萄糖条件下抑制肝癌细胞的增殖和促进细胞凋亡。即黄芩苷调控 METTL3/HKDC1/JAK2/STAT1/Caspase-3 通路抑制2型糖尿病引发的肝癌进展[71]。漆黄素可降低胰腺癌细胞 ZC3H13 蛋白的表达,抑制 PHF10 表达,导致双链 DNA 断裂(Double strand breaks,DSBs)的修复效率降低,增加 DNA 损伤反应的标志物 γH2AX、RAD51 和 53BP1 的焦点数量,从而抑制胰腺癌细胞的增殖和存活[72]。Wnt 抑制因子1(WNT inhibitory factor 1,WIF1)在人结肠癌细胞组织和细胞中的表达受到 CpG 岛甲基化的抑制,金雀异黄素可诱导 WIF1 基因的去甲基化,提升其在结直肠癌细胞中的表达,降低 β-catenin、cyclin D1 和 c-Myc 基因的表达,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的激活,从而抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移[73]。

3 小结与展望

随着中医药的现代化进程,中医药的抗肿瘤研究已成为热点,不仅能够有效抑制肿瘤细胞的分化增殖和转移,且不良反应较小,不易产生耐药性。黄酮类化合物是众多中草药的主要有效成分之一,中药黄酮类成分木犀草素、马鞭草总黄酮可调控细胞自噬;木犀草素、猫尾草异黄酮诱导细胞焦亡;异甘草素、甘草苷诱导线粒体凋亡;槲皮素诱导铁死亡;异紫罗兰素抑制 EMT;槲皮素调控 TAMs;木犀草素调控 miRNA;甜橙黄酮、花青素、羟基红花黄色素 A、三裂鼠尾草素抑制血管生成;黄芩苷调控甲基化抗肝癌。黄芩素可调控细胞自噬;毛蕊异黄酮、新西兰牡荆苷Ⅱ诱导线粒体凋亡;黄芩苷诱导铁死亡;牡荆素、高良姜素、川陈皮素抑制 EMT;黄卡瓦胡椒素 B、香叶木素调控 TAMs;异槲皮素抑制血管生成;川陈皮素调控代谢重编程抑制胃癌进展。芦荟素、槲皮素可诱导铁死亡;黄芩黄酮Ⅰ抑制 EMT;牡荆素调控 TAMs;木犀草素调控 miRNA;金雀异黄素调控甲基化抗结直肠癌。木犀草素可诱导细胞焦亡;槲皮素、木犀草素抑制血管生成;柚皮苷调控代谢重编程抗结肠癌。猫尾草异黄酮可诱导细胞焦亡;姜黄素调控 miRNA;黄芩素调控代谢重编程抑制食管癌进展。汉黄芩素、白杨素可诱导铁死亡;黄芩素、汉黄芩素抑制血管生成;漆黄素调控甲基化抗胰腺癌。

尽管相关研究越来越深入,却仍有许多问题值得进一步探讨。①黄酮类化合物相关实验多为细胞或动物实验,尚未有充分的临床验证,应将相关研究逐步扩展至临床,以更好地开发其临床疗效。如前期研究发现槲皮素和木犀草素通过抑制 EMT 增强5-氟尿嘧啶抗结直肠癌疗效,可将槲皮素及木犀草素制备为类似通关藤注射液的中成药液体,在临床中发挥作用。②中药以多靶点为优势,但黄酮类化合物抗消化道肿瘤相关研究多为单个或特定作用通路,在多通路及通路间是否有相互联系方面的深入研究较少,并未完全展示其多靶点的特点,应结合现有研究进一步探索。③黄酮类化合物的溶解性和稳定性较差,生物利用度受到限制,因此需要借助结构修饰类的药物设计方法来改善其性质,同时也应探索黄酮类化合物的靶分子及其作用过程,以防止不良反应的发生。

总之,黄酮类化合物在抗消化道肿瘤方面的相关研究应在现有研究基础上进一步向临床方向靠拢,进行一系列安全范围及有效剂量的验证,基于临床病人的需要,结合消化道肿瘤临床难点,设计符合临床需求的实验方案并开展相关临床研究;通过高通量筛选技术和系统生物学方法,探索黄酮类化合物如何在多个信号通路中发挥作用,从而可结合患者病情,为患者使用黄酮类化合物提供更多合适的选择;利用分子对接技术预测黄酮类化合物与靶蛋白的结合模式,结合生物信息学方法分析其作用机制,结合先进的制药技术如纳米技术将中药"纳米化",增强黄酮类化合物的靶向性及利用率,充分挖掘和利用黄酮类化合物在抗消化道肿瘤领域的潜力,为消化道肿瘤提供更多可靠的治疗手段,推动中医药现代化进程。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.

[3] ZHANG Y, LOU Y N, WANG J B, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 11: 609705.

[4] FU J Y, XIE X X, YAO H M, et al. The effectiveness of traditional Chinese medicine in treating malignancies *via* regulatory cell death pathways and the tumor immune microenvironment: a review of recent advances[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(1): 137-160.

[5] ROMAGNOLO D F, SELMIN O I. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence[J]. J Nutr Gerontol Geriatr, 2012, 31(3): 206-238.

[6] BISOL Â, DE CAMPOS P S, LAMERS M L. Flavonoids as anticancer therapies: a systematic review of clinical trials[J]. Phytother Res, 2020, 34(3): 568-582.

[7] SINGH S, VERMA R. Exploring the therapeutic potential of flavonoids in the management of cancer[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2025, 26(1): 17-47.

[8] 常化松, 袁雯雯, 玄红专, 等. 黄酮类化合物吸收代谢及其对胃肠道功能影响的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(18):

340 – 347.
[9] 李夏平，殷东风，邢玉庆，等. 恶性肿瘤中医病名初探[C]//中华中医药学会中医、中西医结合治疗常见病研讨会论文集. 黄山，2007：37 – 40.
[10] 靖林林，孙学刚. 基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨[J]. 中华中医药杂志，2017，32(11)：5001 – 5004.
[11] 朱燃培，张华，李小青，等. 鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制和临床研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(18)：267 – 276.
[12] 王钰涵，靳明明，吕昌莲. 加减乌梅丸对结直肠癌治疗的研究进展[J]. 中华中医药学刊，2024，42(4)：184 – 188.
[13] WANG X B，MA Y，XU Q H，et al. Flavonoids and saponins：what have we got or missed? [J]. Phytomedicine，2023，109：154580.
[14] WEN K M，FANG X C，YANG J L，et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications[J]. Curr Med Chem，2021，28(5)：1042 – 1066.
[15] THEIN W，PO W W，CHOI W S，et al. Autophagy and digestive disorders：advances in understanding and therapeutic approaches[J]. Biomol Ther (Seoul)，2021，29(4)：353 – 364.
[16] SHI S W，YI L. Autophagy and its relationship with tumor proliferation，invasion，and treatment[J]. Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi，2015，33(1)：98 – 103.
[17] NAZIM U M，PARK S Y. Luteolin sensitizes human liver cancer cells to TRAIL – induced apoptosis *via* autophagy and JNK – mediated death receptor 5 upregulation[J]. Int J Oncol，2019，54(2)：665 – 672.
[18] 陈娟，邓敏，周焕，等. 木犀草素抑制 PKM2 继而促进自噬诱导肝癌细胞凋亡[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(11)：1103 – 1108.
[19] 乔丹，李英顺，邢健，等. 黄芩素抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路并诱导 MGC – 803 细胞自噬[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2019，35(7)：613 – 618.
[20] 杨金旭，孙自红，徐琳. 马鞭草总黄酮通过 AKT/mTOR 信号通路调控自噬抑制肝癌细胞增殖[J]. 现代肿瘤医学，2023，31(14)：2631 – 2638.
[21] WANG R H，SHANG B B，WU S X，et al. Recent updates on pyroptosis in tumors of the digestive tract[J]. J Dig Dis，2023，24(12)：640 – 647.
[22] ZHANG Y，YANG H，SUN M F，et al. Alpinumisoflavone suppresses hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis *via* NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis[J]. Pharmacol Rep，2020，72(5)：1370 – 1382.
[23] ZHANG B，ZHU W Y，TIAN H，et al. Alpinumisoflavone triggers GSDME – dependent pyroptosis in esophageal squamous cell carcinomas[J]. Anat Rec (Hoboken)，2021，304(2)：323 – 332.
[24] CHEN Y L，MA S S，PI D J，et al. Luteolin induces pyroptosis in HT – 29 cells by activating the Caspase1/Gasdermin D signalling pathway[J]. Front Pharmacol，2022，13：952587.
[25] HAQUE P S，KAPUR N，BARRETT T A，et al. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2024，21：537 – 555.
[26] WANG J R，LUO Y H，PIAO X J，et al. Mechanisms underlying isoliquiritigenin – induced apoptosis and cell cycle arrest *via* ROS – mediated MAPK/STAT3/NF – κB pathways in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Drug Dev Res，2019，80(4)：461 – 470.
[27] WANG J R，LI T Z，WANG C，et al. Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells *via* the ROS – mediated MAPK/AKT/NF – κB signaling pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol，2020，393(10)：1987 – 1999.
[28] ZHANG Y，ZHANG J Q，ZHANG T，et al. Calycosin induces gastric cancer cell apoptosis *via* the ROS – mediated MAPK/STAT3/NF – κB pathway[J]. Onco Targets Ther，2021，14：2505 – 2517.
[29] RAO X H，ZHANG C J，LUO H X，et al. Targeting gastric cancer stem cells to enhance treatment response[J]. Cells，2022，11(18)：2828.
[30] 杜亚青，李向英，张丽晓，等. 毛蕊异黄酮抑制胃癌干细胞样细胞的增殖、迁移与侵袭并诱导凋亡[J]. 中国病理生理杂志，2023，39(1)：37 – 44.
[31] 罗颖懿，李运容，雷胄熙，等. 铁皮石斛共性黄酮类成分新西兰牡荆苷Ⅱ的体外抗氧化与诱导 HepG2 细胞凋亡的作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(1)：43 – 50.
[32] ZHANG R X，KANG R，TANG D L. Ferroptosis in gastrointestinal cancer：from mechanisms to implications[J]. Cancer Lett，2023，561：216147.
[33] WANG C X，CHEN L H，ZHUANG H B，et al. Auriculasin enhances ROS generation to regulate colorectal cancer cell apoptosis，ferroptosis，oxeiptosis，invasion and colony formation[J]. Biochem Biophys Res Commun，2022，587：99 – 106.
[34] WANG Z X，MA J，LI X Y，et al. Quercetin induces p53 – independent cancer cell death via Tfeb – mediated lysosome activation and ros – dependent ferroptosis[J]. Br J Pharmacol，2020，178：1133 – 1148.
[35] LIU X，PENG X H，CEN S，et al. Wogonin induces ferroptosis in pancreatic cancer cells by inhibiting the Nrf2/GPX4 axis[J]. Front Pharmacol，2023，14：1129662.
[36] ZHOU L，YANG C，ZHONG W L，et al. Chrysin induces autophagy – dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells[J]. Biochem Pharmacol，2021，193：114813.
[37] 苑小龙，魏征，张俊萍，等. 黄芩苷通过 p53 介导的 SLC7A11 下调诱导胃癌细胞铁死亡[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(6)：71 – 78.
[38] ZHOU J Q，LI H J，ZENG Y H，et al. Baicalin induces ferroptosis in HepG2 cells by inhibiting ROS – mediated PI3K/Akt/FoxO3a signaling pathway[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi，2024，49(5)：1327 – 1334.
[39] FAN H C，LIN S Z，HARN H J. Targeting epithelial – mesenchymal transition phenotype for gastro – intestinal cancer[J]. Curr Pharm Des，2015，21(21)：2942 – 2955.
[40] LIN Y T，WU K J. Epigenetic regulation of epithelial – mesenchymal transition：focusing on hypoxia and TGF – β signaling[J]. J Biomed Sci，2020，27(1)：39.
[41] ZHOU P，ZHENG Z H，WAN T，et al. Vitexin inhibits gastric cancer growth and metastasis through HMGB1 – mediated inactivation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF – 1α signaling pathway[J]. J Gastric Cancer，2021，21(4)：439 – 456.
[42] 贺文煜，张海明，余涛，等. 高良姜素对缺氧诱导因子 – 1α 诱

导胃癌细胞上皮间质转化的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 839-843.
[43] 张雯, 张小占, 卢朝辉. 黄芩黄酮Ⅰ对结直肠癌细胞迁移、侵袭和上皮-间质转化的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3076-3078.
[44] 杨雪竹, 张浩, 崔西玉, 等. 川陈皮素抑制胃癌SGC-7901细胞侵袭能力的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3099-3104.
[45] XING S, YU W, ZHANG X, et al. Isoviolanthin extracted from *Dendrobium officinale* reverses TGF-β1-mediated Epithelial? Mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells *via* deactivating the TGF-β/smad and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): E1556.
[46] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(12): 887-904.
[47] WU R X, ZHOU T, XIONG J Q, et al. Quercetin, the ingredient of Xihuang pills, inhibits hepatocellular carcinoma by regulating autophagy and macrophage polarization[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(12): 323.
[48] ZHU Y Z, FAN W N, WANG Y Z, et al. Flavokawain B weakens gastric cancer progression *via* the TGF-β 1/SMAD4 pathway and attenuates M2 macrophage polarization[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 4903333.
[49] CHEN Y E, WANG B X, YUAN X, et al. Vitexin prevents colitis-associated carcinogenesis in mice through regulating macrophage polarization[J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153489.
[50] ZHANG F Q, LUO H. Diosmetin inhibits the growth and invasion of gastric cancer by interfering with M2 phenotype macrophage polarization[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(10): e23431.
[51] TAM C, WONG J H, TSUI S K W, et al. LncRNAs with miRNAs in regulation of gastric, liver, and colorectal cancers: updates in recent years[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(12): 4649-4677.
[52] ZHOU S F, GUO Z Z, ZHOU C F, et al. circ_NRIP1 is oncogenic in malignant development of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) *via* miR-595/SEMA4D axis and PI3K/AKT pathway[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 250.
[53] LUO T X, GUAN H Y, LIU J, et al. Curcumin inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression through down-regulating the circNRIP1/miR-532-3p/AKT pathway[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(11): 2705-2716.
[54] YANG P W, LU Z Y, PAN Q, et al. microRNA-6809-5p mediates luteolin-induced anticancer effects against hepatoma by targeting flotillin 1[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 18-29.
[55] YAO Y, RAO C, ZHENG G, et al. Luteolin suppresses colorectal cancer cell metastasis *via* regulation of the miR-384/pleiotrophin axis[J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 131-141.
[56] CHEN L T, OH D Y, RYU M H, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(4): 851-868.
[57] JAIN R K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5): 605-622.
[58] LI X, LI Y, WANG Y, et al. Sinensetin suppresses angiogenesis in liver cancer by targeting the VEGF/VEGFR2/AKT signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(5): 360.
[59] KIM M J, PARAMANANTHAM A, LEE W S, et al. Anthocyanins derived from *Vitis coignetiae pulliat* contributes anti-cancer effects by suppressing NF-κB pathways in Hep3B human hepatocellular carcinoma cells and *in vivo*[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5445.
[60] 宋浩然, 林续涛, 王东, 等. 羟基红花黄色素A增强LY294002对人肝癌裸鼠移植瘤生长和血管生成的抑制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(2): 146-151, 167.
[61] 王毓睿. 黄芩及其主要成分通过改善胰腺癌炎性微环境抑制血管生成的机制探究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
[62] ERDOĞAN M K, AĞCA C A, AŞKIN H. Quercetin and luteolin improve the anticancer effects of 5-fluorouracil in human colorectal adenocarcinoma *in vitro* model: a mechanistic insight[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(2): 660-676.
[63] TOSOC J P S, NUÑEZA O M, SUDHA T, et al. Anticancer effects of the *Corchorus olitorius* aqueous extract and its bioactive compounds on human cancer cell lines[J]. Molecules, 2021, 26(19): 6033.
[64] LIU J F, WANG T X, ZHANG W X, et al. Association between metabolic reprogramming and immune regulation in digestive tract tumors[J]. Oncol Res Treat, 2024, 47(6): 273-286.
[65] GUO D L, JIN J, LIU J H, et al. Baicalein inhibits the progression and promotes radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by targeting HIF-1A[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2423-2436.
[66] PAN G T, ZHANG P, CHEN A Y, et al. Aerobic glycolysis in colon cancer is repressed by naringin *via* the *HIF1A* pathway[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(3): 221-231.
[67] NOH K H, KANG H M, YOO W, et al. Ubiquitination of PPAR-gamma by pVHL inhibits ACLY expression and lipid metabolism, is implicated in tumor progression[J]. Metabolism, 2020, 110: 154302.
[68] 申隽于, 李怀志, 陈梦麟, 等. 基于多组学探讨川陈皮素调控脂质合成氧化逆转胃癌顺铂耐药的机制[J]. 中草药, 2023, 54(21): 7066-7077.
[69] SHAO H, CHEN J Y, LI A L, et al. Salvigenin suppresses hepatocellular carcinoma glycolysis and chemoresistance through inactivating the PI3K/AKT/GSK-3β pathway[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2023, 195(8): 5217-5237.
[70] DAI X F, REN T J, ZHANG Y X, et al. Methylation multiplicity and its clinical values in cancer[J]. Expert Rev Mol Med, 2021, 23: e2.
[71] JIANG H P, YAO Q Q, AN Y B, et al. Baicalin suppresses the progression of Type 2 diabetes-induced liver tumor through regulating METTL3/m6A/HKDC1 axis and downstream p-JAK2/STAT1/clevaged Capase3 pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 94: 153823.
[72] HUANG C J, ZHOU S H, ZHANG C L, et al. ZC3H13-mediated N6-methyladenosine modification of PHF10 is impaired by fisetin which inhibits the DNA damage response in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2022, 530: 16-28.
[73] ZHU J, REN J, TANG L M. Genistein inhibits invasion and migration of colon cancer cells by recovering WIF1 expression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7265-7273.

中药黄酮类成分抗消化道肿瘤作用机制的研究进展

（正文见 182－189 页）

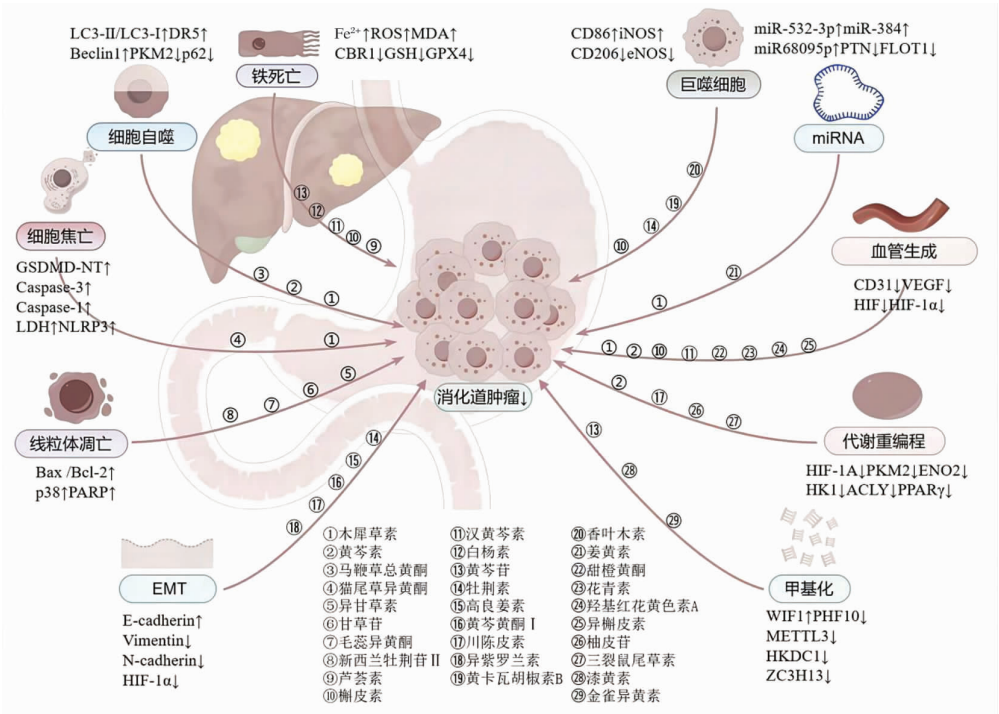
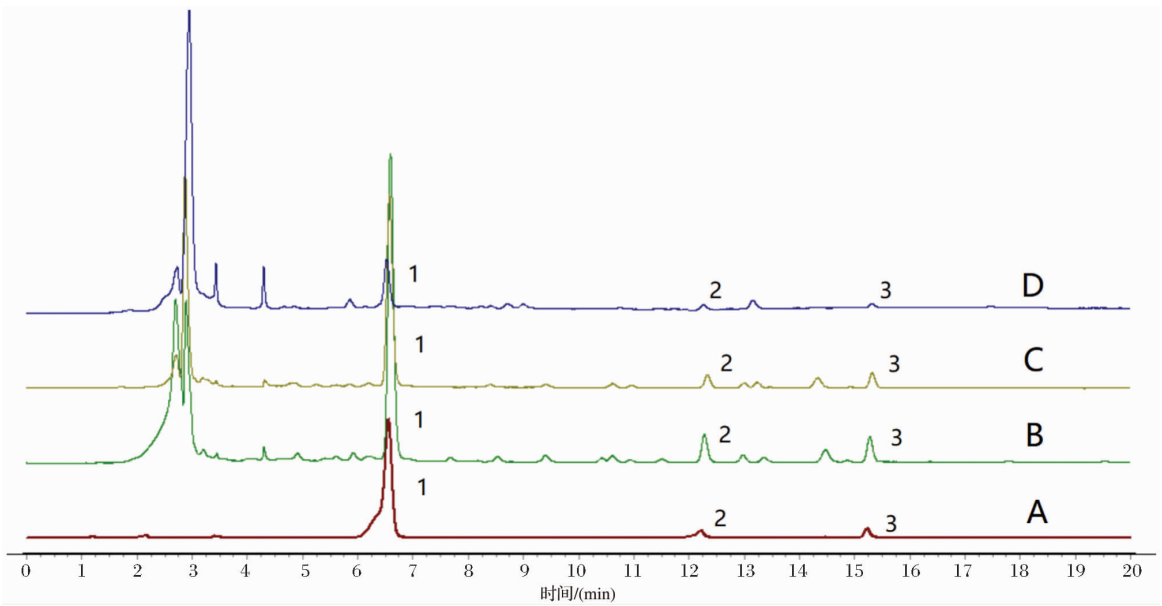


图 1　中药黄酮类成分抗消化道肿瘤的作用机制

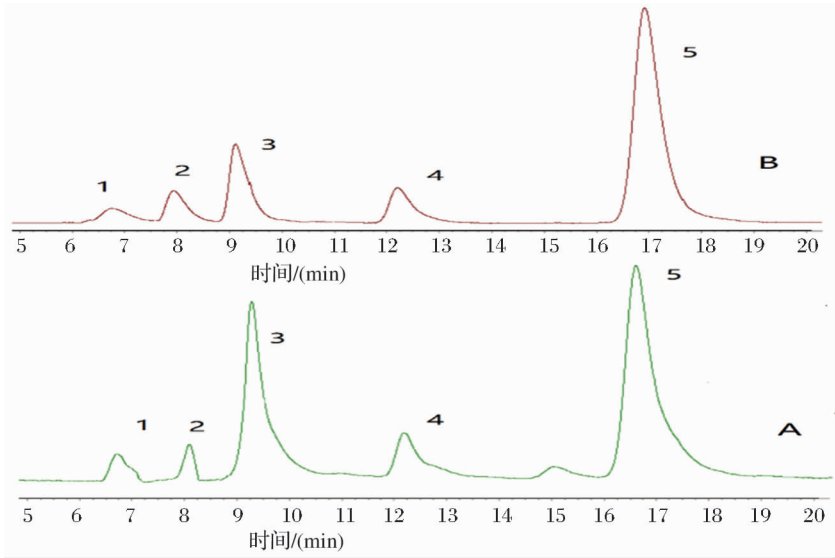
基于鲜地黄不同入药形式探究糖类和环烯醚萜苷类成分含量变化

（正文见 201－207 页）



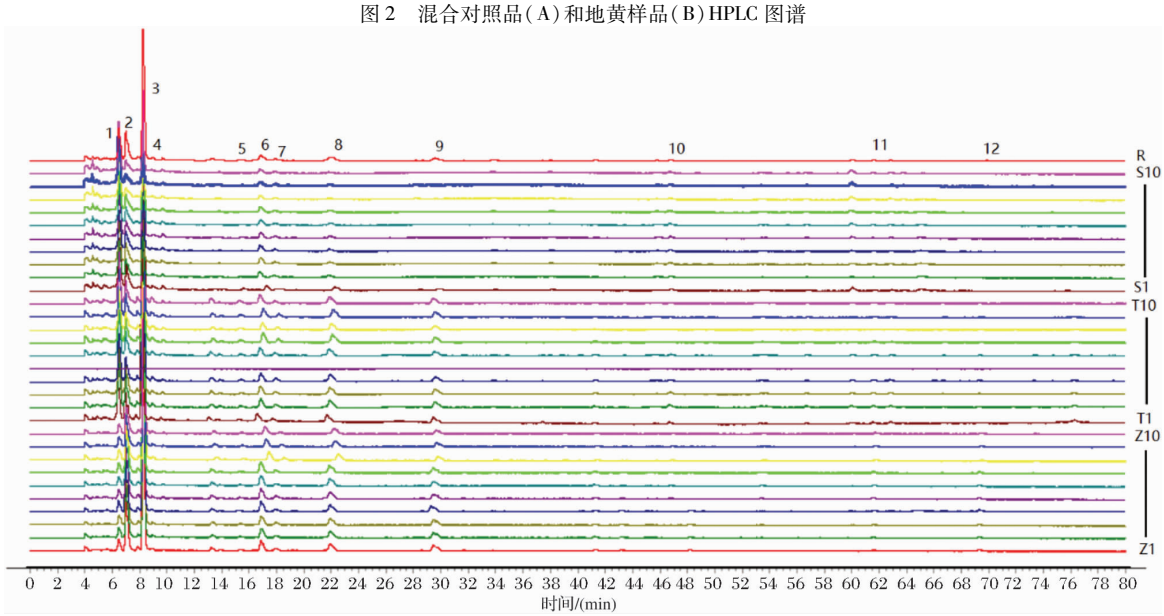
注：A 混合对照品，B 地黄汁煎液，C 鲜干地黄汤剂，D 生地黄汤剂；1 梓醇，2 地黄苷 D，3 益母草苷。

图 1　混合对照品与地黄样品 HPLC 图谱



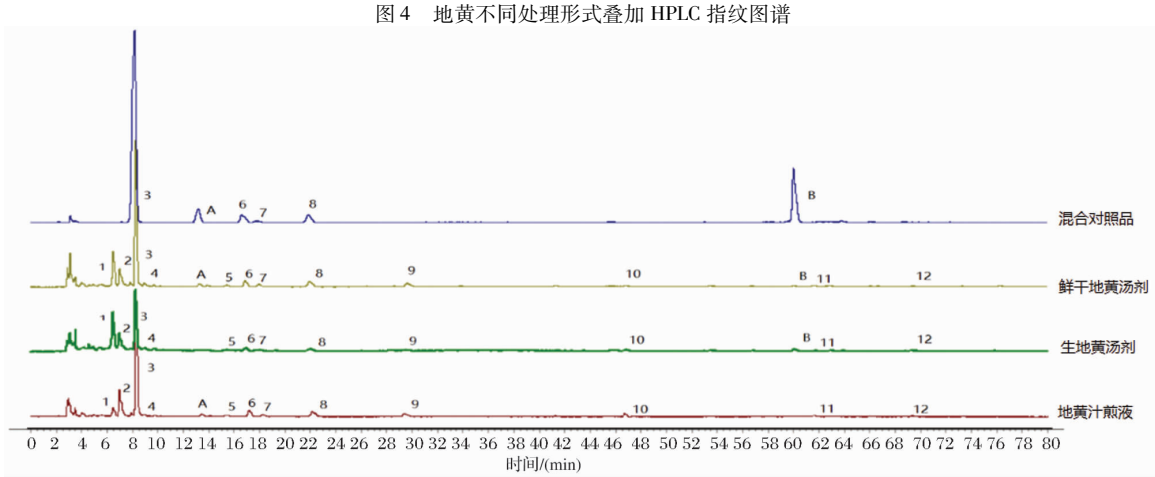
注:1 果糖,2 葡萄糖,3 蔗糖,4 棉子糖,5 水苏糖。

图 2 混合对照品(A)和地黄样品(B)HPLC 图谱



注:3 梓醇,6 地黄苷 D,7 地黄苷 A,8 益母草苷。

图 4 地黄不同处理形式叠加 HPLC 指纹图谱



注:3 梓醇,A 桃叶珊瑚苷,6 地黄苷 D,7 地黄苷 A,8 益母草苷,B 毛蕊花糖苷。

图 5 混合对照品 HPLC 图谱及样品 HPLC 图谱

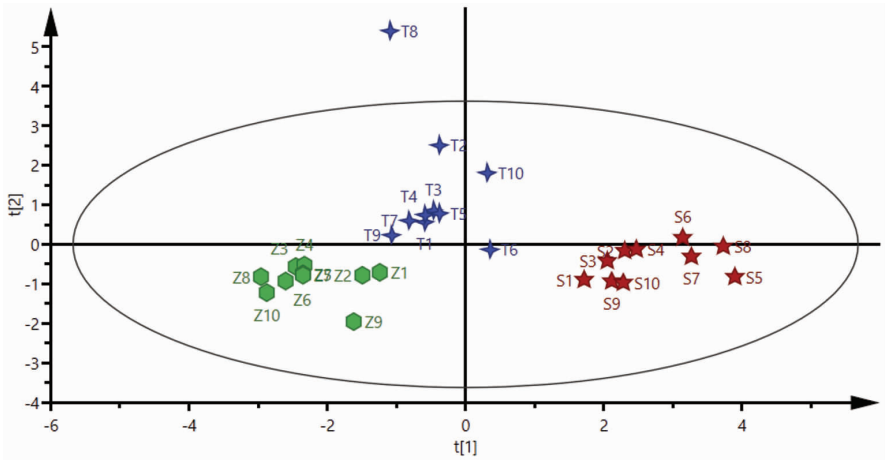


图 7　地黄不同处理形式主成分得分图

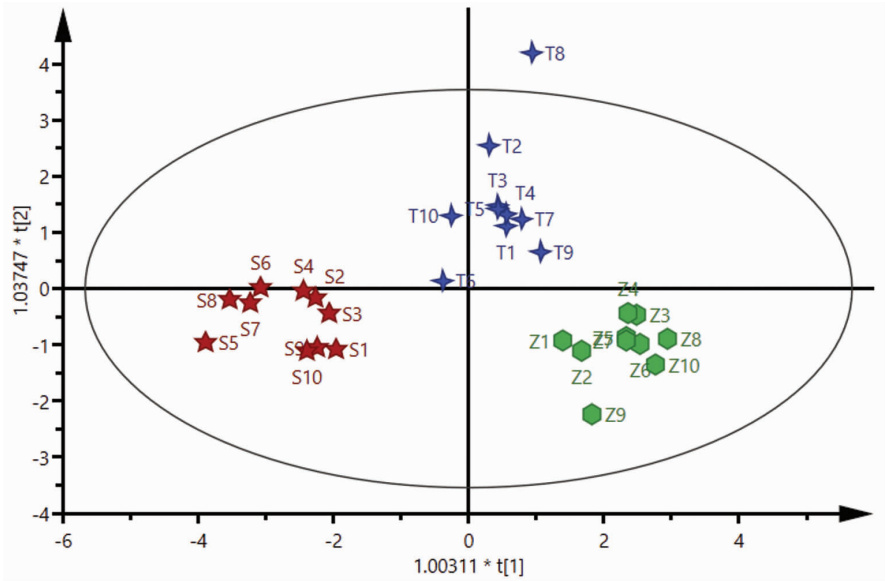


图 8　地黄不同处理形式 OPLS – DA 得分图

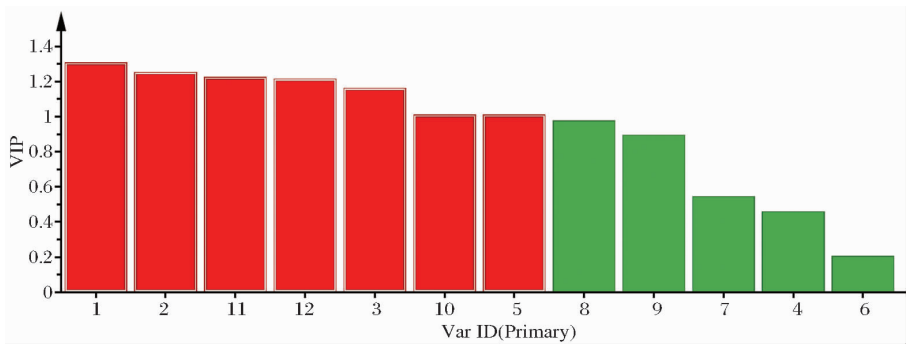


图 9　地黄不同处理形式 VIP 得分图