

中医药调控Notch信号通路改善化疗后骨髓抑制的研究进展

叶 慧

金华职业技术大学医学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月15日

摘 要

化疗后骨髓抑制是恶性肿瘤患者治疗过程中常见、具临床限制性的毒副反应。其发生机制复杂, 涉及造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)衰老、造血微环境破坏、免疫抑制及多条信号通路紊乱等。Notch信号通路作为调控HSCs、促进造血微环境构建、调节免疫稳态的重要信号网络, 在化疗后造血修复过程中发挥关键作用。中医药凭借多靶点、整体调节、毒副作用小的优势, 在改善骨髓抑制方面显示出显著效果。中药复方、单味中药以及针灸、艾灸等中医外治法, 可通过调控Notch受体、配体及下游Hes1、Hey1等靶基因, 改善HSCs自我更新能力, 促进微环境修复。本文在系统梳理化疗后骨髓抑制相关机制的基础上, 从Notch信号的造血调控功能、中医药干预Notch通路的研究进展、调控机制整合模型与未来趋势等方面进行全面综述, 旨在为中医药治疗化疗后骨髓抑制提供系统的理论基础和研究方向。

关键词

化疗后骨髓抑制, Notch信号通路, 中医药, 造血干细胞, 造血微环境

Research Progress on the Regulation of Notch Signaling Pathway by Traditional Chinese Medicine to Improve Bone Marrow Suppression after Chemotherapy

Hui Ye

School of Medicine, Jinhua University of Vocational Technology, Jinhua Zhejiang

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 15, 2025

Abstract

Bone marrow suppression after chemotherapy is a common and clinically restrictive toxic and side effect in the treatment of malignant tumors. Its mechanism is complex, involving hematopoietic stem cell (HSC) aging, destruction of the hematopoietic microenvironment, immunosuppression, and dysregulation of multiple signaling pathways. The Notch signaling pathway, as an important signaling network that regulates HSCs, promotes the construction of the hematopoietic microenvironment, and regulates immune homeostasis, plays a key role in hematopoietic repair after chemotherapy. Traditional Chinese medicine (TCM), with its advantages of multi-target, holistic regulation, and low toxicity and side effects, has shown significant effects in improving bone marrow suppression. TCM compound prescriptions, single herbs, and external therapies such as acupuncture and moxibustion can improve the self-renewal ability of HSCs and promote microenvironment repair by regulating Notch receptors, ligands, and downstream target genes such as Hes1 and Hey1. Based on a systematic review of the mechanisms related to bone marrow suppression after chemotherapy, this article provides a comprehensive review from the hematopoietic regulatory function of Notch signaling, research progress on TCM intervention in the Notch pathway, integrated regulatory mechanism models, and future trends, aiming to provide a systematic theoretical basis and research direction for the treatment of bone marrow suppression after chemotherapy with TCM.

Keywords

Bone Marrow Suppression after Chemotherapy, Notch Signaling Pathway, Traditional Chinese Medicine, Hematopoietic Stem Cells, Hematopoietic Microenvironment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

化疗是当前恶性肿瘤治疗的重要组成部分，但其对正常造血系统的毒性不可避免。化疗后骨髓抑制表现为白细胞、血红蛋白及血小板等不同程度降低，是最常见且最为严重的剂量限制性毒副反应之一，不仅增加感染、出血等严重并发症风险，还迫使部分患者延迟或减量治疗，影响总体生存率[1][2]。粒细胞集落刺激因子、促红素及成分输血等措施可在一定程度上改善血象，但存在费用高、疗效短暂、依赖性强等问题[3][4]，且其主要针对结果，未能从损伤源头或根本机制调控造血功能恢复。因此，寻找安全有效且能够从根本改善造血功能的策略尤为重要。随着造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)生物学与造血微环境研究的深入，Notch 信号通路逐渐被认为是维持造血稳态、促进损伤修复和调控骨髓微环境的重要通路[5]。Notch 通过调控 HSCs 命运决定、静息与活化之间的动态转换，以及维持造血生态位完整性，在化疗后的造血重建中发挥不可替代的作用。值得注意的是，Notch 信号在化疗后的不同阶段呈现双向调控特点，其异常高表达或过度抑制皆可能导致造血功能障碍，因此其平衡调控尤为关键[6]。

中医药在防治骨髓抑制方面具有独特优势。大量研究从临床、细胞、分子等不同层面验证了中医药手段的疗效并讨论其发挥作用的机制[7]，为揭示中医药的现代作用机制提供新的理论基础。基于此，笔者以 Notch 通路、中医药、化疗后骨髓抑制作为关键词检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)等数据库中近年来中医药基于 Notch 通路发挥抗放化疗后骨髓抑制的相关实验性文献，并就相关分子机制进行

总结归纳, 以期为中医药的相关临床应用与后续进一步的深入研究提供一定借鉴。

2. 化疗后骨髓抑制的病理基础

2.1. 化疗药物诱导 HSCs 衰老

许多化疗药(烷化剂、铂类、拓扑异构酶抑制剂等)是直接的基因毒性剂, 可造成癌细胞 DNA 损伤, 导致 DNA 复制以及 DNA 和 RNA 合成受损, 也常累及周围及全身的健康组织、系统中。其中造血系统作为一种高效的细胞生产系统, 由先端的 HSCs、中间的祖细胞和底部的血细胞分化前体组成[8], 化疗药物造成的 DNA 直接损伤可导致 HSC 中产生双链断裂与基因组不稳定, 引起细胞周期停滞、衰老表型或凋亡, 长期则减少自我更新能力[9]。同时化疗能提高细胞内氧化应激(ROS)水平, 诱导线粒体损伤并激活 p38MAPK, 导致衰老相关因子表达提升并抑制 HSC 自我更新, 导致其造血能力下降[10]。还有研究表明, 化疗不仅使 HSC 本身衰老, 还可使周围细胞进入衰老并释放炎性细胞因子, 产生慢性炎症微环境, 反向加剧 HSC 功能丧失并改变分化偏向[11]。

2.2. 化疗药物破坏造血微环境

骨髓造血微环境由微血管、末梢神经、骨髓基质细胞、骨髓间充质干细胞(BMSCs)、多种细胞因子等构成, 为造血细胞行使其分裂增殖、分化造血、迁出归巢等一系列功能提供了生态位[12][13]。当造血微环境遭受化疗药物或电离辐射损伤时, 会令骨髓基质细胞与相关血液循环产生过度的应激性反应, 损伤造血微环境, 致使骨髓造血功能的下降[14]。化疗可通过对内皮细胞、间充质/成骨细胞与免疫细胞等的直接细胞毒性[15]、诱导基质细胞的治疗性衰老并释放 SASP [16]、损伤骨髓交感神经[17]、细胞间黏附分子与基质重塑[18]等多重路径, 系统性破坏骨髓微环境, 从而间接导致 HSC 功能下降、造血再生迟缓和长期血液学并发症。

3. Notch 信号通路在造血重建中的作用

造血干/祖细胞和骨髓间充质基质细胞位于高度复杂的骨髓微环境中, 受到多种邻近细胞和细胞外信号分子的精细调控, 多条信号通路共同参与这一环境下细胞的增殖、分化与命运决定过程[19]。其中, Notch 信号通路在造血系统中的功能尤为显著: 它不仅参与造血的生理调控, 还调节骨细胞凋亡、维持血管内皮细胞发育、促进 BMSCs 的增殖与分化[20], 同时作为 HSC 在胚胎阶段维持其增殖-分化潜能的重要信号轴, 对造血稳态具有关键意义[21]。Notch 通路由三大核心部分构成: 受体(Notch 1-4)、配体(Dll1, 3, 4, Jagged1, Jagged2)以及 DNA 结合蛋白 CSL (CBF1/Su(H)/Lag-1)复合体[22]。

3.1. Notch 通路参与 HSCs 命运调控

Notch 信号通路在 HSC 命运调控中扮演关键角色。在胚胎期, Notch (尤其 Notch1)介导动脉化/血管-造血管式, 使血管内皮获得血液产生(hemogenic endothelium)能力, 从而推动确定型 HSC 的形成[23]。有研究表明配体与受体的空间来源(如胎肝或血管内皮来源的 Jagged1/DLL)及配体类型决定了 Notch 对 HSC 自我更新与分化的不同影响[24]。而新近研究揭示的 cis-inhibition 机制进一步解释了同一细胞群中 Notch 活性的时空差异性调控[25]。这些特性使 Notch 成为胚胎发生、谱系选择及应激造血中一个“条件性关键”信号通路。

3.2. Notch 通路参与微环境修复

Notch 信号通过调控骨髓/组织中的内皮细胞、间充质/成骨祖细胞(MSC/SSPC)的命运与分泌谱, 并通过调节衰老/增殖与旁分泌信号, 参与受损微环境的修复与重建。骨髓内皮细胞是 Notch 配体的主要来源

之一, 内皮 Notch 活性影响细胞因子(例如 CXCL12/SCF)的分泌, 从而间接促进受损 HSC 微环境的功能恢复[26]。Jag1 和 Hes1 激活 Notch 通路, 可缓解 BMSC 的衰老表型、促进其成骨分化与增殖, 从而改善骨质和骨髓基质的再生能力, 相反, Notch 失活或过度抑制能改变成骨祖细胞命运并影响骨修复[27]。近年来的研究进一步表明, Notch 信号可协调 BMSC、内皮细胞与造血细胞之间的接触与旁分泌调控, 是维持骨髓微环境动态平衡的重要节点[28]。其作用呈时序性、细胞来源依赖性, 且常与 Wnt、TGF- β 、VEGF/angio 通路协同或相互制约[29]。

4. 中医药调控 Notch 信号通路发挥抗骨髓抑制作用

中医认为骨髓抑制的发生与化疗药物、电离辐射的毒性及体质虚弱密切相关, 将其归属于“血虚”、“虚劳”、“虚损”等范畴。此病以扶正补虚为主要治则, 祛除实邪为辅, 常采用健脾补肾、益气生血等治法, 常用补益药、祛瘀药、解毒药[30][31]。中药汤剂、针刺等手段被广泛应用于化疗后骨髓抑制患者, 且具有较好的临床疗效。

4.1. 中药复方

当归补血汤是益气生血的经典名方, 其疗效确切、配伍简单, 具有补血益气、调节免疫之功效。动物实验表明当归补血汤可以增加辐照后小鼠的 Notch1、Jagged1、Hes1 表达量, 上调 NRF2-Notch 信号通路, 促进骨髓细胞增殖分化, 从而有利于机体造血功能的恢复[32]。固本增骨方由黄芪、党参等中药配伍, 可激活 Notch1-NICD, 促进成骨分化, 提高造血支持能力[33]。中成药双黄升白颗粒由生黄芪、黄精等六味药组成, 能上调骨髓抑制动物的 Notch1、Notch2、Notch3、CSL 基因表达, 促进骨髓造血干细胞增殖, 同时抑制肿瘤细胞增殖[34]。八珍汤由人参、熟地黄、当归等八味中药构成, 可使化疗后骨髓抑制患者的 jag1、notch2 表达下降, numb1、numb2 升高, 抑制过度激活 notch 信号通路, 恢复微环境功能[35]。含当归、黄芪的扶正补血食疗方可以上调 Jagged1、Notch1、Notch2 表达, 激活 Notch 通路, 促进 HSCs 增殖、降低凋亡率, 缓解 HSCs 化疗损伤程度[36]。

4.2. 单味中药及活性成分的调控作用

中药黄芩主要活性成分黄芩苷(baicalin)可增强 Notch1 对 HES1mRNA 的影响, 在 Notch1 被抑制情况下仍能部分减缓 BMSC 增殖改变, 从而间接影响造血微环境[37]。黄芪主要成分如黄芪甲苷(Astragaloside)在成骨分化模型中可抑制 Notch2, 有利于成骨, 提示其主要成分可通过调控 Notch 亚型参与基质/骨修复, 从而改善骨髓微环境[38]。人参皂苷 Rg1 能减轻化疗/免疫抑制模型的骨髓抑制, 提高血细胞计数、抑制凋亡、降低炎症因子, 并有研究发现 Rg1 可通过激活 Notch 与 Wnt 协同促进 HSC/BMSC 功能[39]。姜黄素(curcumin)在多种组织修复与抗炎模型中被报道可干预 Notch 信号, 在骨髓中姜黄素通过影响细胞衰老、迁移与分泌谱可间接改变 Notch 下游效应, 从而利于修复骨髓微环境[40]。

4.3. 针灸、艾灸等外治法调控

针刺取大椎、膈俞、肾俞、足三里等穴位可以降低造模后高表达的 jag1、notch2, 有效地抑制异常启动的 Notch 信号路径, 提升白细胞水平, 缓解环磷酸胺所致骨髓抑制[41]。研究还发现针灸能够上调骨髓造血微环境中粘附分子 VCAM-1 和造血正调控因子 SCF 的表达量, 下调 ICAM-1 和造血负调控因子 TGF- β 1 的表达量, 发挥骨髓造血微环境的保护作用[42]。有研究者等通过艾灸足三里改善骨髓抑制模型小鼠的症状, 结果表明艾灸可以显著提升 CSL、Jagged1、Jagged2、Notch1、Notch2、Notch3 蛋白水平, 解除其被抑制的状态, 激活 Notch 信号通路, 从而缓解骨髓抑制[43]。

综上所述, 中医药通过同时作用于细胞内(调整 Notch 受体、配体与结合蛋白表达)与细胞外(修复造

血微环境、促进血管再生)、免疫调控与全身性抗氧化通路,形成一个多层次、多通路交互的修复网络。这种“多点微调”策略既能恢复 HSC 的内在再生能力,又能修复并优化供养 HSC 的生态位,同时调节免疫与炎症状态以确保修复过程的有效性与安全性。

5. Notch 通路与多信号通路的交互作用及中医药的网络调节机制

值得注意的是,化疗后骨髓抑制的发生与修复并非由单一信号通路决定,而是多个信号网络相互作用的结果。Notch 通路作为造血稳态与应激造血的重要调控枢纽,与 Wnt、TGF- β 、NRF2 等关键信号网络存在紧密的功能交互,并在骨髓微环境损伤后的恢复过程中形成复杂的信号调节体系。中医药的多成分、多靶点特性,使其能够同时作用于多个信号节点,从而呈现出“网络调节”的综合优势。

Notch 与 Wnt 共同参与 HSCs 自我更新与静息状态调控,两者在化疗后损伤修复中通常呈现互补或协同作用。研究显示,Wnt 过度激活会导致 HSCs 功能耗竭,而 Notch 信号持续激活亦会抑制其分化潜能;相反,当二者在精确范围内被共同调控时,可显著促进应激造血恢复,维持 HSC 的“增殖-静息”动态平衡[44]。多个中医药活性成分已被证实能够在 Notch-Wnt 网络中实现双向调控。例如,中药油剂可以显著提高 Wnt、notch 和 β -catenin 表达水平,保护成纤维细胞及新生毛细血管,减少炎性细胞浸润[45];番茄红素可以调控 Wnt/Notch 信号通路,缓解脾脏血管系统损伤,维护血管稳态[46];双黄升白颗粒干预治疗可促进骨髓中 Wnt、Notch 信号通路中主要基因的表达,表现出对促进骨髓 HSCs 增殖的保护作用[47]。

TGF- β 是化疗后骨髓损伤中最重要的抑制造血因子之一,在化疗等应激下,骨髓血管内皮细胞中的 TGF- β 信号通路激活,会引发 p38MAPK 通路持续激活,并导致 VEGF/Notch 信号交互失调,最终使内皮细胞失去正常的成管和支持造血的能力[48]。研究表明中医药方剂在 Notch-TGF- β 平衡调控中具有独特价值,如麻黄细辛附子汤通过抑制 Notch1 信号通路,进而促进 Treg 细胞功能并提升其分泌的 TGF- β 1 水平,体现了 Notch 抑制与 TGF- β 功能增强的协同,在调节免疫平衡方面具有价值[49];活血通络汤在治疗激素性股骨头坏死时,通过抑制 Notch3,解除其对成骨分化的抑制,并同时上调 BMP-2 (TGF- β 超家族成员)的表达,共同促进 BMSCs 向成骨细胞分化增殖[50]。

因此,未来对中医药改善骨髓抑制的研究不应局限于单一 Notch 通路,而应借助多组学技术构建“中医药-多通路调控-造血恢复”综合模型,从系统生物学角度揭示其真实机制。

6. 小结

中医药疗法可通过调控 Notch 信号通路,维持 HSCs 特性,减少造血失稳,从而拮抗放化疗后骨髓抑制,对于调控各个谱系发育具有重要意义和广泛应用前景。本研究对后续中医药干预化疗后骨髓抑制的研究提供一定思路与启示,但因 Notch 信号通路自身组成成分的复杂性、体内造血环境错综复杂、造血干细胞不同细胞进程,本研究结论仍待具有更严谨有效方法学的研究加以验证。当前研究多集中于动物实验,缺乏大样本临床证据,机制研究深度不足,多通路交叉调控尚未完全阐明。未来应加强多组学、多通路研究,建议进一步构建单细胞 RNA-seq + 单细胞 ATAC-seq + 空间转录组联合策略,解析中医药干预后骨髓生态位中 Notch 通路在不同细胞亚群中的变化轨迹,并结合细胞间通讯分析(CellChat, NicheNet)明确 Notch 在“中药调控微环境网络”中的具体作用通路。

基金项目

基金号:金华市中医药科学技术研究计划项目(项目编号 2023KY20)。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会血液病专业委员会. 肿瘤放化疗后白细胞减少症中西医结合治疗专家共识(2022 年版) [J].

- 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1641-1646+1652.
- [2] Shi, C., Han, W., Zhang, M., Zang, R., Du, K., Li, L., *et al.* (2020) Sulfated Polymannuroguronate TGC161 Ameliorates Leukopenia by Inhibiting CD4⁺ T Cell Apoptosis. *Carbohydrate Polymers*, **247**, Article 116728. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116728>
 - [3] Aapro, M.S., Chaplin, S., Cornes, P., Howe, S., Link, H., Koptelova, N., *et al.* (2023) Cost-Effectiveness of Granulocyte Colony-Stimulating Factors (g-CSFs) for the Prevention of Febrile Neutropenia (FN) in Patients with Cancer. *Supportive Care in Cancer*, **31**, Article No. 581. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08043-4>
 - [4] Bryer, E. and Henry, D. (2018) Chemotherapy-Induced Anemia: Etiology, Pathophysiology, and Implications for Contemporary Practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*, **6**, 21-31. <https://doi.org/10.2147/ijctm.s187569>
 - [5] Chen, J., Dong, Y., Peng, J., *et al.* (2020) Notch Signaling Mitigates Chemotherapy Toxicity by Accelerating Hematopoietic Stem Cells Proliferation via C-Myc. *American Journal of Translational Research*, **12**, 6723-6739.
 - [6] Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., *et al.* (2022) Notch Signaling Pathway: Architecture, Disease, and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
 - [7] Wang, Q., Ye, H., Wang, Q., Li, W., Yu, B., Bai, Y., *et al.* (2021) Chinese Herbal Medicine for Chemotherapy-Induced Leukopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of High-Quality Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 573500. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.573500>
 - [8] Páral, P., Faltusová, K., Molík, M., Renešová, N., Šefc, L. and Nečas, E. (2018) Cell Cycle and Differentiation of Sca-1⁺ and Sca-1⁻ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Cell Cycle*, **17**, 1979-1991. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1502573>
 - [9] van den Boogaard, W.M.C., Komninos, D.S.J. and Vermeij, W.P. (2022) Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*, **14**, Article 627. <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>
 - [10] Shao, L., Wang, Y., Chang, J., *et al.* (2013) Hematopoietic Stem Cell Senescence and Cancer Therapy-Induced Long-Term Bone Marrow Injury. *Translational Cancer Research*, **2**, 397-411.
 - [11] Guillon, J., Petit, C., Toutain, B., Guette, C., Lelièvre, E. and Coqueret, O. (2019) Chemotherapy-Induced Senescence, an Adaptive Mechanism Driving Resistance and Tumor Heterogeneity. *Cell Cycle*, **18**, 2385-2397. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1652047>
 - [12] Lucas, D. (2017) The Bone Marrow Microenvironment for Hematopoietic Stem Cells. In: Birbrair, A., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 5-18. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69194-7_2
 - [13] Muguruma, Y., Yahata, T., Miyatake, H., Sato, T., Uno, T., Itoh, J., *et al.* (2006) Reconstitution of the Functional Human Hematopoietic Microenvironment Derived from Human Mesenchymal Stem Cells in the Murine Bone Marrow Compartment. *Blood*, **107**, 1878-1887. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2211>
 - [14] 周倍伊. 间充质干细胞在骨髓造血微环境对造血的调控作用及其研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2019, 22(3): 46-49.
 - [15] Pitt, L.A., Tikhonova, A.N., Hu, H., Trimarchi, T., King, B., Gong, Y., *et al.* (2015) CXCL12-Producing Vascular Endothelial Niches Control Acute T Cell Leukemia Maintenance. *Cancer Cell*, **27**, 755-768. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.002>
 - [16] Takasugi, M., Yoshida, Y., Hara, E. and Ohtani, N. (2022) The Role of Cellular Senescence and SASP in Tumour Microenvironment. *The FEBS Journal*, **290**, 1348-1361. <https://doi.org/10.1111/febs.16381>
 - [17] Lucas, D., Scheiermann, C., Chow, A., Kunisaki, Y., Bruns, I., Barrick, C., *et al.* (2013) Chemotherapy-Induced Bone Marrow Nerve Injury Impairs Hematopoietic Regeneration. *Nature Medicine*, **19**, 695-703. <https://doi.org/10.1038/nm.3155>
 - [18] Ashok, D., Polcik, L., Dannewitz Prosseda, S. and Hartmann, T.N. (2022) Insights into Bone Marrow Niche Stability: An Adhesion and Metabolism Route. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 798604. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.798604>
 - [19] Ceneri, E., De Stefano, A., Casalin, I., Finelli, C., Curti, A., Paolini, S., *et al.* (2025) Signaling Pathways and Bone Marrow Microenvironment in Myelodysplastic Neoplasms. *Advances in Biological Regulation*, **95**, Article 101071. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2024.101071>
 - [20] Schneider, M., Allman, A. and Maillard, I. (2023) Regulation of Immune Cell Development, Differentiation and Function by Stromal Notch Ligands. *Current Opinion in Cell Biology*, **85**, Article 102256. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2023.102256>
 - [21] Xing, W., Yang, J., Zheng, Y., Yao, L., Peng, X., Chen, Y., *et al.* (2024) The Role of the Notch Signaling Pathway in

- the Differentiation of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **29**, Article No. 74. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2902074>
- [22] Li, L., Tang, P., Li, S., Qin, X., Yang, H., Wu, C., *et al.* (2017) Notch Signaling Pathway Networks in Cancer Metastasis: A New Target for Cancer Therapy. *Medical Oncology*, **34**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-1039-6>
- [23] Uenishi, G.I., Jung, H.S., Kumar, A., Park, M.A., Hadland, B.K., McLeod, E., *et al.* (2018) NOTCH Signaling Specifies Arterial-Type Definitive Hemogenic Endothelium from Human Pluripotent Stem Cells. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1828. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04134-7>
- [24] Shao, L., Paik, N.Y., Sanborn, M.A., Bandara, T., Vijaykumar, A., Sottoriva, K., *et al.* (2023) Hematopoietic Jagged1 Is a Fetal Liver Niche Factor Required for Functional Maturation and Engraftment of Fetal Hematopoietic Stem Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2210058120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2210058120>
- [25] Thambyrajah, R., Maqueda, M., Neo, W.H., Imbach, K., Guillén, Y., Grases, D., *et al.* (2024) Cis Inhibition of NOTCH1 through JAGGED1 Sustains Embryonic Hematopoietic Stem Cell Fate. *Nature Communications*, **15**, Article No. 1604. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45716-y>
- [26] Pereira, A.L., Galli, S. and Nombela-Arrieta, C. (2024) Bone Marrow Niches for Hematopoietic Stem Cells. *HemaSphere*, **8**, e133. <https://doi.org/10.1002/hem3.133>
- [27] He, X., Hu, W., Zhang, Y., Chen, M., Ding, Y., Yang, H., *et al.* (2023) Cellular Senescence in Skeletal Disease: Mechanisms and Treatment. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **28**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00501-5>
- [28] Wang, H., Bi, X., Zhang, R., Yuan, H., Xu, J., Zhang, K., *et al.* (2023) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Facilitate Hematopoietic Stem Cell Proliferation via the Jagged-1/Notch-1/Hes Signaling Pathway. *Stem Cells International*, **2023**, Article ID: 1068405. <https://doi.org/10.1155/2023/1068405>
- [29] Gumede, D.B., Abrahamse, H. and Houreld, N.N. (2024) Targeting Wnt/ β -Catenin Signaling and Its Interplay with TGF- β and Notch Signaling Pathways for the Treatment of Chronic Wounds. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01623-9>
- [30] 曾妙, 甘家丽, 黄培锋, 等. 中医药防治化疗后骨髓抑制疗效及药理机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 213-216.
- [31] 武凤震. 基于数据挖掘的骨髓抑制组方用药规律研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [32] 丁香, 王丽帆, 刘志强, 等. 当归补血汤干预 NRF2-Notch 信号调控辐射旁效应“毒损髓络”的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1042-1045.
- [33] 周灵通. 固本增骨方含药血清调节 Notch 通路干预大鼠 BMSCs 成骨分化的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [34] 王立芳, 徐振晔, 司海龙, 等. 双黄升白颗粒对化疗所致骨髓抑制 Lewis 肺癌荷瘤鼠 Notch 信号通路的双重调控作用[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(6): 45-49.
- [35] 许崇艳, 马志强, 牛占恩. 八珍汤对急性白血病化疗后骨髓抑制的疗效观察及部分机制探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 2077-2082.
- [36] 汪旭, 郝晓蓓, 杨敏, 潘娅岚, 王庆, 徐桂华. 扶正补血食疗方含药血清干预 Notch 通路调控骨髓造血干细胞化疗后损伤的机制研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(2): 18-24.
- [37] Wang, D., Jing, L., Zhao, Z., Huang, S., Xie, L., Hu, S., *et al.* (2024) MicroRNA-124a Promoted the Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Neurons through Notch Signal Pathway. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02061-6>
- [38] 肖晶晶, 刘晓岚, 黄剑英, 等. 黄芪皂苷IV调控 miR-21 抑制 Notch 信号通路对骨质疏松症大鼠 BMSCs 成骨分化的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2025, 50(7): 1126-1136.
- [39] Wang, J., Du, M. and Zheng, Y. (2024) Effect of Ginsenoside Rg1 on Hematopoietic Stem Cells in Treating Aplastic Anemia in Mice via MAPK Pathway. *World Journal of Stem Cells*, **16**, 591-603. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i5.591>
- [40] Nie, R., Wang, H., Wang, S., Luo, H., Chen, C., Jing, Z., *et al.* (2025) Interaction between Notch Signaling Pathway and Bioactive Compounds and Its Intervention on Cancer. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1647661. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1647661>
- [41] 庄语, 于冬冬, 程相琨, 等. 针灸拮抗 CTX 荷瘤小鼠骨髓细胞中 jag1、Notch2 和 numb1/2 mRNA 的作用机制研究[J]. 中医药学报, 2022, 50(7): 26-30.
- [42] 刘海伟. 针灸对 CTX 化疗小鼠骨髓造血微环境中黏附分子及造血因子的影响[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.

-
- [43] 叶强, 高彤, 梁花花, 等. 艾灸足三里对化疗后骨髓抑制小鼠 Notch 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1803-1807.
- [44] Duncan, A.W., Rattis, F.M., DiMascio, L.N., Congdon, K.L., Pazianos, G., Zhao, C., *et al.* (2005) Integration of Notch and Wnt Signaling in Hematopoietic Stem Cell Maintenance. *Nature Immunology*, **6**, 314-322.
<https://doi.org/10.1038/ni1164>
- [45] 郝治, 龚海峰, 刘丽梅, 等. 中药油剂愈溃油对大鼠糖尿病皮肤溃疡模型创面愈合及 Wnt、Notch 通路的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 51-56.
- [46] 徐相雯. Wnt/Notch 通路介导的血管稳态在番茄红素改善 DEHP 致小鼠脾脏损伤中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2025.
- [47] 王立芳, 双黄升白颗粒对肿瘤化疗骨髓抑制期造血干细胞微环境 Wnt、Notch 信号通路的调控[Z]. 上海: 上海中医药大学附属龙华医院. 2015-12-01.
- [48] Lyu, Z., Shen, M., Zhang, Y., Gao, H., Liang, M., Chen, Y., *et al.* (2025) TGF- β 1-Triggered Maladaptive Bone Marrow Endothelium Impedes Hematopoietic Recovery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 332.
<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02429-y>
- [49] 倪钰莹, 孙彤彤, 范淑月, 等. 麻黄细辛附子汤干预 Notch 通路调控 Treg 细胞纠正 Th2 偏移的研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(2): 200-203+216.
- [50] 陈子锴, 江蓉星, 方锐洁, 等. 活血通络汤对激素性股骨头坏死造模兔 PDGF、BMP-2 及 Notch3 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 186-190+225.