

中药单体抗胰腺癌研究进展

李慧敏¹, 李艳¹, 陈洁欣¹, 赵雨晴², 王秋红^{1,2*}

(1. 广东药科大学 中药学院, 广东省中药饮片规范化炮制工程技术研究中心, 广州 510006;
2. 黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室,
黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 胰腺癌是一种致死率很高的疾病,其5年生存率不超过10%,且每年死亡率明显升高。胰腺癌常见发病因素多为家族遗传、饮食、胰腺炎、肥胖等,其中,胰腺癌家族遗传是其主要原因,有7%~10%的患者具有家族遗传史。手术治疗是治疗胰腺癌患者和提高其生存率的有效方法,但大多数人确诊时已是中晚期,由于病变位置无法进行切除,失去了手术治疗的最佳时机。故而临床多使用放射治疗、介入治疗、支持治疗、免疫治疗等治疗方法从多方面缓解患者症状,延长生存期。临床常用药物为吉西他滨,但吉西他滨抑制肿瘤生长缓解病情的同时易产生骨髓抑制、皮疹、消化道不良反应、耐药等问题。这些不良反应用于人体的损害是全身性的,而中药既可单独入药也可联合其他治疗手段应用,降低化疗不良反应,恢复患者的体能,减轻其相关并发症。中药含有大量的活性成分,包括生物碱类、黄酮类、皂苷类、酚酸类、有机酸类等有效成分,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等疗效。中医许多肿瘤临床研究验证了中医药在肿瘤防治中起到积极作用,尤其是在改善和控制临床症状,对放疗也起到很好的解毒作用,在改善骨髓抑制、提高免疫力、提高生存质量、延长生存期等各个方面,都取得了良好的效果。该文通过检索国内外文献对中药单体抗胰腺癌机制综述,旨在为胰腺癌的治疗提供新的潜在药物候选。

[关键词] 中药; 胰腺癌; 通路; 机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0245-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230622

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230111.1102.002.html>

[网络出版日期] 2023-01-11 15:56:38

Chinese Medicine Monomers Against Pancreatic Cancer: A Review

LI Huimin¹, LI Yan¹, CHEN Jiexin¹, ZHAO Yuqing², WANG QiuHong^{1,2*}

(1. *Guangdong Engineering Technology Research Center for Standardized Processing of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*; 2. *Key Laboratory of Northern Medicine Foundation and Application under Ministry of Education, Heilongjiang Key Laboratory of Traditional Chinese Pharmacodynamic Material Base, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China*)

[Abstract] Pancreatic cancer is a disease with a high fatality rate, with a five-year survival rate of no more than 10% and a significantly increasing annual mortality rate. The common pathogenesis factors of pancreatic cancer are family inheritance, diet, pancreatitis, obesity, etc., among which, family inheritance of pancreatic cancer is the main reason, and about 7%-10% of patients have family inheritance. Surgery is an effective way to treat pancreatic cancer in patients and improve their survival, but most people are diagnosed with pancreatic cancer at intermediate and advanced stages and lose the opportunity for surgical treatment. Therefore, radiotherapy, interventional therapy, supportive treatment, immunotherapy, and other treatments

[收稿日期] 2022-09-29

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化研究重点”专项(2018YFC1707100);广东省重点领域研发计划项目(2020B1111120002)

[第一作者] 李慧敏, 硕士, 从事中药药理研究, E-mail: 619032984@qq.com

[通信作者] * 王秋红, 博士, 教授, 从事中药炮制研究, E-mail: qhwang668@sina.com

are used clinically to relieve symptoms and prolong the survival of patients. The commonly used clinical drug is gemcitabine. Although it can inhibit tumor growth and improve the condition, it can bring side effects such as bone marrow suppression, rash, digestive tract side effects, and drug resistance. The damage of these side effects to the human body is systemic. Chinese medicine can be used alone or in combination with other treatment methods to reduce the toxic and side effects of chemotherapy, restore the physical energy of patients, and reduce its related complications. Chinese medicine contains a large number of active ingredients, including alkaloids, flavonoids, saponins, phenolic acids, and organic acids, with anti-inflammatory, anti-viral, anti-tumor, and other curative effects. Many clinical studies of traditional Chinese medicine (TCM) on cancers have verified that TCM plays a positive role in tumor prevention and treatment, especially in improving and controlling clinical symptoms, and also plays a good detoxification effect on radiotherapy and chemotherapy, with good results achieved in improving bone marrow suppression, improving immunity, improving quality of life, and prolonging survival. This paper reviewed the anti-pancreatic cancer mechanism of Chinese medicine monomers based on literature in China and abroad, aiming to provide new potential drug candidates for the treatment of pancreatic cancer.

[Keywords] Chinese medicine; pancreatic cancer; pathways; mechanism; research progress

胰腺癌(PC)是一种高度恶性的消化系统疾病,其五年生存率不超过10%,并且成为癌症死亡的第二大原因,PC缺乏敏感性和特异性的生物标志物,诊断时间晚,预后差^[1]。PC具有侵袭性,其周围神经和血管易局部生长和早期远处转移,而大多数患者难以接受全切除性手术,故临床治疗大多局限于传统治疗方案,包括放疗、化疗和手术切除等方法,但PC切除术对患者生活质量和长期生存的影响尚不完全清楚。吉西他滨作为治疗PC的一线药物,与5-氟尿嘧啶相比,吉西他滨治疗PC的中位生存率和一年生存率明显提高,但吉西他滨只能减轻症状提高生存率,其毒性和耐药性限制了其使用范围和有效性^[2-3]。因此,探索治疗PC的有效药物是当务之急。

中药因其不良反应小,多环节多靶点综合调控的特点,抗肿瘤作用受到了广泛的关注与研究。中药治疗癌症的机制主要是使机体系统恢复正常平衡,调节机体免疫功能,并且与化疗药物或者其他疗法联用时可降低药物的不良反应^[4-5]。此外,中药更倾向于增强体内对疾病的内源性抵抗力和个体化治疗,以达到身体的“平衡”。故本文对2017年至今发表的中药单体抗PC作用机制进行综述,为今后开发、预防和治疗PC的药物提供参考。

1 PC主要信号通路介绍

1.1 信号传导及转录激活因子3(STAT3)信号通路

STAT3信号通路在正常发育和肿瘤发生中起着至关重要的作用。参与STAT3通路的相关因子有非受体型蛋白酪氨酸激酶2(JAK2)、白细胞介素

(IL)-6及血管内皮生长因子(VEGF)等。STAT3在多种肿瘤中激活,特别是肿瘤浸润微环境中,因此,靶向STAT3可以抑制肿瘤细胞增殖,增强肿瘤浸润免疫细胞的抗肿瘤作用,改善肿瘤微环境(TME)的免疫抑制串扰等。

响应刺激时,STAT3主要通过上游配体(Janus激酶、酪氨酸激酶、细胞因子和非受体酪氨酸激酶)诱导的酪氨酸(705)和丝氨酸(727)残基直接磷酸化激活;磷酸化诱导STAT3蛋白形成二聚体,继而发生核转位、DNA结合,并最终执行其核功能。天然化学产物三烯霉素A(TA)是近年发现的能够直接靶向STAT3的化合物,体内外都能够显著抑制PC生长,抑制PC细胞的侵袭与迁移^[3]。通过RNA-seq与京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析,其可能通过癌症通路、JAK/STAT信号通路及代谢通路等发挥治疗PC作用。利用分子对接技术,预测TA与STAT3结合位点,随后通过表面等离子体共振(SPR)实验证明TA能够与STAT3蛋白特定位点结合,且研究还发现TA对PC细胞增殖的抑制作用远好于BP-1-102(STAT3抑制剂),但TA与STAT3蛋白的亲合力与结合位点都需要进一步研究^[3]。人参具有多种功效,人参二醇是一种具有达玛烷骨架的三萜皂苷单体,具有多种生物活性包括抗癌、抗炎及抗辐射等功效。人参皂苷在前期研究证明可通过诱导癌细胞凋亡抑制PC细胞增殖,进而通过体内外实验证明了磷酸化(p)-JAK2和p-STAT3的表达在人参二醇处理后降低,而JAK2和STAT3的总表达量基本保持不变,磷酸化的JAK/STAT通路可

能是人参二醇抗PC的作用机制^[4]。中药黄酮类成分木犀草素也可通过抑制STAT3或二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)通路抑制卡特缩合剂(BOP)诱导的仓鼠模型中的PC发生与发展^[5]。以上表明与STAT3信号通路级联的相关蛋白与途径,在一定程度上皆可以抑制肿瘤的发生与发展。

1.2 Wnt信号蛋白通路 Wnt信号通路是调节发育和生长的关键级联反应之一,与癌症密切相关。Wnt通路通常分为 β -连环蛋白(β -catenin)依赖(典型)和独立(非典型)信号通路。Wnt信号通路主要由Wnt蛋白、卷曲蛋白(Frz)、结直肠癌瘤性息肉蛋白、 β -catenin等组成,该信号通路能参与并调控体内多种生化过程^[6]。淫羊藿苷是从中药淫羊藿中分离出的黄酮类化合物,具有抗炎、抗抑郁、保护心血管等功能。淫羊藿苷在体外可抑制人PC BxPC3细胞增殖并诱导其凋亡;而在体内可通过抑制 β -catenin和细胞核转录因子- κ B(NF- κ B)活性从而抑制PC皮下移植瘤的生长^[7-8]。五味子乙素是从五味子果实中提取出的具有抗肿瘤活性的木脂素类化合物,其能够下调Wnt/ β -catenin相关蛋白表达,抑制人PC Panc-1细胞体外增殖与侵袭^[9]。姜黄素是姜科植物中提取出的化合物,通过实时定量聚合酶链式反应与细胞免疫组化研究证明,其可显著抑制PC干细胞自我更新,其机制可能是抑制Wnt/ β -catenin信号通路活性^[10]。以上研究表明,中药单体可通过Wnt/ β -catenin通路而对PC进行不同程度的抑制,作用于不同的PC细胞。

1.3 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路 PI3K/Akt通路是一个重要的细胞通路,该通路在肿瘤细胞中异常激活,易导致肿瘤细胞增殖、转移、耐药及导致不良预后等现象。PI3K是磷脂激酶家族的重要成员,具有脂质激酶和蛋白激酶的活性^[11]。Akt是PI3K的下游激酶,能促进PC细胞生长。一项研究发现,59%的PC显示出Akt的过度激活,磷酸化的Akt调控胱天蛋白酶(Caspase)级联的下游通路,如Caspase-3蛋白的裂解;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在调控Akt通路下游信号通路中发挥重要作用,并密切参与细胞凋亡、增殖、分化等细胞过程^[12]。中药单体可通过PI3K/Akt介导的多种途径抑制PC的发生发展。青藤碱是从防己科植物中提取出来的天然化合物,对肝癌、胃癌、乳腺癌等多种癌症具有抑制作用,青藤碱可通过调控PI3K/Akt通路抑制PC细胞向间质细胞表型转化,进而抑制其侵袭和转移^[13]。吴茱萸胺也可通过抑

制PI3K磷酸化,减少PC细胞吞噬作用,抑制PC细胞生长。在不缺乏营养的情况下,PC细胞可通过自噬存活,吴茱萸胺可抑制PC细胞自噬,进而破坏PC细胞的自我保护机制^[14]。葫芦素B可通过降低表皮生长因子受体(EGFR)水平及抑制下游PI3K/Akt/mTOR和STAT3信号通路,从而抑制PC细胞生长且葫芦素B通过激活AMP依赖蛋白激酶(AMPK)信号通路增加细胞外调节蛋白激酶(ERK)活性。葫芦素B与ERK1/2抑制剂(SCH772984)联合治疗使EGFR、STAT3、ERK和PI3K/Akt/mTOR信号通路互补抑制,同时伴随促凋亡蛋白(Bim)的增加和抑制凋亡蛋白髓细胞白血病序列-1(Mcl-1)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、重组人Bcl-2相关x1蛋白(Bcl-x1)和存活蛋白survivin表达降低,治疗效果增强,说明AMPK/ERK通路的激活可能与PC细胞对葫芦素B的耐药性有关^[15]。药物作用于PC是通过多通路多靶点作用,由于信号级联导致的酶去磷酸与磷酸化除了治疗作用也可能降低PC细胞对药物的耐药性。

2 抗PC作用的单体

2.1 黄酮类

2.1.1 槲皮素(QCT) QCT是一类黄酮类化合物,存在于许多中药中,包括樟树科植物沙棘果、景天科植物景天草、金丝桃科植物红旱莲等。QCT可抑制或刺激生物机制,包括自噬、凋亡、细胞生长等,减少或抑制上皮间充质转化(EMT)、氧化应激和增强对化疗药物的敏感性,被用作PC治疗的辅助或替代药物,以缓解PC^[16]。LAN等^[17]发现QCT可加速人PC细胞的细胞死亡,增强人PC细胞对化学药物的敏感性,研究表明,晚期糖基化终产物受体(RAGE)可通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,增强人PC细胞MIA Paca-2和吉西他滨耐药细胞MIA Paca-2 GMCR细胞的自噬和凋亡。YU等^[18]研究QCT能够抑制人PC细胞PATU-8988和Panc-1的活性,能够减少人PC细胞中基质金属蛋白酶(MMP)的释放,研究通过激活STAT3/IL-6通路来观察QCT治疗细胞恶性肿瘤的效果,发现其可以影响MMP的表达;人PC细胞通过分泌MMP和上皮间充质转化刺激STAT3信号通路,而QCT可逆转IL-6诱导的EMT和PC细胞侵袭。此外,NWAEBURU等^[19]研究QCT对PC细胞中miRNA表达的影响,QCT处理可诱导人转移胰腺腺癌AsPC1细胞系miR200b-3p的表达,而miR200b-3p通过细胞表面受体Notch信号调控在胰腺导管癌(PDAC)细胞的不规则分裂中

起着至关重要的作用。研究表明,将吉西他滨与QCT联合,通过将吉西他滨和QCT负载在生物可降解纳米颗粒(NPs)乳酸-CO-乙醇酸中,外部装饰有透明质酸,由于透明质酸能与CD44受体特异性相互作用,可发挥靶向的作用,协同抑制PC细胞的迁移^[20]。

2.1.2 黄芩素 黄芩素是从黄芩中分离纯化得到的类黄酮活性成分,在抗炎抗肿瘤方面具有治疗潜力。MA等^[21]对黄芩素治疗PC的机制做体内外研究,发现黄芩素可抑制PC细胞Panc-1的增殖,促进凋亡,而且黄芩素会影响PC细胞中miRNA的谱系,进一步验证发现,miR-139-3p和miR-196b-5p分别通过靶向酵母基因(NOB1)和生长抑制因子(ING5)诱导人PC细胞Panc-1的凋亡,且此浓度黄芩素对于机体几乎无毒。相关研究表明黄芩素还可调节肿瘤炎症微环境,一方面可通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 诱导的胰腺腺泡细胞NF- κ B活化,另一方面通过抑制活化的巨噬细胞分泌TNF- α 调节炎症环境发挥抗PC作用^[22]。另有研究发现黄芩素通过抑制癌基因(NEDD9)表达,使Akt和ERK级联失活,从而有效抑制PC的增殖和侵袭^[23]。也可通过抑制分泌性糖蛋白因子(Shh)信号通路抑制人胰腺肿瘤干细胞(CSC)增殖,诱导胰腺CSC凋亡,抑制胰腺CSCs自我更新^[24]。

2.1.3 木犀草素 木犀草素(3,4,5,7-四羟基黄酮)是一种存在于多种草本植物中的天然类黄酮化合物,如菊花、芹菜、胡萝卜和洋葱等,具有抗癌、抗高血压、抗糖尿病等作用^[25]。IMRAN等^[25]发现木犀草素可通过STAT3通路抑制BOP诱导的仓鼠模型中的PC发生,DPYD是一种酶,作用于STAT3下游,目前并不清楚DPYD如何参与调控STAT3的表达。MOENG等^[26]研究发现木犀草素可调节miRNA-301-3p、NF- κ B和特异性蛋白1(SP1)的水平,直接调控人PC细胞Panc-1的Caspase-3和Caspase-7的表达促进其凋亡。其他文献也表明木犀草素能够减少SW-1900细胞中抗凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)分泌,抑制PC增殖^[27]。

2.2 生物碱类

2.2.1 槐定碱 槐定碱是一类从苦豆子中分离出来的生物碱成分,具有抗炎、抗肿瘤及抗病毒等作用,是一种治疗恶性肿瘤的抗癌新药^[28]。XU等^[29]研究发现槐定碱可通过c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路诱导线粒体相关蛋白凋亡,并通过ERK信号通路诱导PC细胞S期阻滞。也可通过调控PI3K/

Akt/mTOR通路影响SW-1900细胞自噬,抑制细胞增殖^[30]。此外槐定碱还可上调Caspase-3活力抑制PC细胞的增殖,或者调节NF- κ B信号通路及其上下游TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,诱导其凋亡^[31-32]。

2.2.2 苦参碱 苦参碱是从苦参中提取的天然化合物,广泛用于治疗多种疾病,具有抗纤维化、抗过敏、抗肿瘤、抗病毒感染等多种作用。侵袭是肿瘤标志之一,苦参碱可通过抑制Panc-1细胞MMP-2、MMP-9表达^[33],既往研究表明活性氧(ROS)可通过多种信号通路上调MMP-2和MMP-9的表达,表明苦参碱可能通过降低细胞内的ROS抑制PC的侵袭^[34]。苦参碱还可影响肿瘤代谢功能,通过破坏PDAC的线粒体代谢功能抑制其生长,且苦参碱会影响Kras基因突变体进而促进PDAC的生长,其可作为Kras驱动的具有高基础水平自噬的治疗药物^[35]。研究表明,在不影响PCSW-1900细胞生长的条件下,低剂量苦参碱在体外细胞实验中能够通过降低MMP-2和IL-6蛋白表达抑制PC神经浸润转移,为PC的治疗及预后提供新策略^[36]。

2.2.3 蝙蝠葛酚性碱 蝙蝠葛酚性碱是从防己科中药北豆根中提取分离出来的生物碱,主要含有蝙蝠葛碱和蝙蝠葛苏林碱,近年来发现其有较好的抗肿瘤作用。研究表明蝙蝠葛酚性碱能够通过刺猬信号通路(Hh)调控相关基因与蛋白的表达,进而抑制人PC细胞BxPC3的生长与增殖,促进肿瘤细胞凋亡^[37-38]。蝙蝠葛酚性碱还可调控Hedgehog信号通路,降低跨膜胆固醇转运蛋白-1(Patched-1)和跨膜转导蛋白(Smo)的表达,抑制PC裸鼠皮下肿瘤的生长,发挥抗肿瘤作用^[39-40]。

2.3 皂苷类

2.3.1 斑蝥素 斑蝥素存在于斑蝥与芫青干燥虫体中,可作为皮肤发泡剂或生毛剂,能够抑制实验动物的肿瘤生长。研究表明,斑蝥素对于PC具有一定的抑制作用,通过抑制蛋白磷酸酶2A(PP2A)及下游JNK、蛋白激酶p38、ERK等蛋白,参与DNA损伤修复的基因表达,增强辐照诱导的DNA损伤,斑蝥素可使人PC细胞Capan-1阻滞于G₂/M周期^[41]。斑蝥素可显著上调促血管生成素IL-8、人生长调节致癌基因(GRO)、VEGF等的表达,而斑蝥素与抗血管生成试剂联合应用可抑制肿瘤发展,即临床应用斑蝥素及其衍生物治疗癌症时应在抗血管生成治疗的前提下进行^[42-43]。另有研究证明斑蝥素及去甲斑蝥素可通过 β -catenin信号通路抑制PC细胞,同时其还可提高吉西他滨与厄洛替尼对PC的

细胞增殖抑制作用^[44]。综上,斑蝥素在治疗肿瘤时
要考虑肿瘤微环境的影响,考虑联合用药的可行
性,提高疗效。

2.3.2 人参皂苷 人参具有显著的抗肿瘤作用,人
参皂苷 Rg₃ 是其主要活性成分,能够抑制肿瘤生长,
诱导肿瘤细胞凋亡,并能够抑制肿瘤新生血管生成
等作用^[45]。郭敬强等^[46-47]通过在鼠尾上注射 I 胶原
蛋白形成体外血管拟态生成实验,再给药不同浓度
的人参皂苷 Rg₃ 处理,抑制人 PC 细胞 SW-1900 血管
形成,呈浓度依赖性,表明人参皂苷 Rg₃ 能够抑制
PC 细胞 SW-1990 中拟态生成,抑制肿瘤血管生成。
也有研究表明人参皂苷 Rg₃ 通过降低钙黏素
(E-cadherin)、酪氨酸激酶受体蛋白(EphA2)和
mRNA 表达抑制荷瘤裸鼠皮下微血管生成,从而抑
制肿瘤生长。ZOU 等^[48]研究表明,人参皂苷 Rg₃ 还
可以通过上调癌易感性候选基因 2(CASC2)和激活
磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)信号通路抑制
吉西他滨耐受的 PC 的细胞生长。人参皂苷 Rg₃ 不
仅可以抑制肿瘤生长,还可以抵抗吉西他滨耐药,
临床可考虑联合应用来抵抗药物耐受性。

2.3.3 重楼皂苷 VII 中药重楼又名七叶一枝花,具
有镇咳平喘、消肿止痛、败毒抗癌等临床功效。重
楼皂苷 VII 是从重楼中提取分离的一种甾体皂苷,具
有很强的抗癌活性,能够抑制 HepG2 细胞、宫颈癌
HeLa 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞等细胞增殖^[49]。研
究表明重楼皂苷可通过上调 Caspase-3、Bax 蛋白表
达、下调 Bcl-2 蛋白表达诱导癌细胞凋亡,抑制裸鼠
PC 移植瘤的生长^[50]。重楼皂苷 VII 还可通过上调促
凋亡蛋白剪切的(cleaved) Caspase-3、DNA 修复酶
(PARP)、Bax 及下调抗凋亡蛋白 pro-PARP、人凋亡
蛋白酶激活因子 1(ICAD)、Bcl-2 蛋白表达水平,抑
制 Panc-1 细胞增殖迁移和侵袭,诱导其凋亡^[51]。此
外重楼皂苷 I 和重楼皂苷 D 也可通过 PI3K/Akt 途
径将细胞阻滞于 G₂/M 和 S 周期诱导细胞凋亡^[52]。

2.4 酚酸类

2.4.1 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然多酚类化
合物,在虎杖和葡萄皮中含量较丰富,具有抗氧化、
抗炎和抗癌等多种功效^[53]。PDAC 明显的病理特征
是大量结缔组织增生,在结缔组织增生基质中成纤
维细胞被认为是激活的胰腺星状细胞(PSCs),白藜
芦醇可抑制缺氧诱导的 PSC 活化进而阻断 PSCs 与
PC 细胞的相互作用,下调 VEGF-A、基质细胞衍生
因子-1(SDF-1)、IL-6、 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)、缺
氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达,减轻 KPC 小鼠(胰腺

导管癌模型)的促结缔组织增生反应;也可通过
Hippo 信号通路抑制胰腺星状细胞活化^[54-55]。QIAN
等^[56]通过 PC 病变前胰腺炎动物模型证明白藜芦醇
能延缓自发 PC 前病变小鼠模型(KC)PC 的发生,研
究表明白藜芦醇抗 PC 可能与其抑制 NF- κ B 活化有
关,是通过预防而非治疗作用;研究还证明了白藜
芦醇在发病过程中与 ERK 及 STAT3 信号通路激活
有关,白藜芦醇可抑制 KC 中 ERK 蛋白和 STAT3 蛋
白的活化。研究表明白藜芦醇抗 PC 作用与核呼吸
因子 1(NRF1)有关,通过对多种 PC 细胞的体外研
究发现,抑制 NRF1 活化时,可显著抑制 PC 细胞的
干细胞特性以及侵袭和迁移能力,但具体机制尚未
进行阐明^[57]。RATAJCZAK 等^[58]通过实验证明,白
藜芦醇给药后,PC 细胞中抑制凋亡蛋白 Bcl-2 表达
降低,促凋亡蛋白 Bax 表达量升高,且在较高浓度
(50、100 μ mol·L⁻¹)时变化最明显,白藜芦醇通过改
变与凋亡过程相关蛋白的表达,促进 PC 细胞凋亡,
但白藜芦醇口服生物利用度较低,须确定该化合物的
适当剂量和给药方法。

2.4.2 姜黄素 姜黄素是一类从姜科和天南星科
中提取分离出的一种天然化合物,具有抗肿瘤、抗
炎、抗氧化等作用。研究表明姜黄素在缺氧条件下
可通过 IL-6/ERK/NF- κ B 通路抑制肿瘤间质串扰、
PC 细胞侵袭和 EMT 发挥其抗 PC 作用^[59]。姜黄素
可通过抑制血小板衍生生长因子(PDGF)激活,抑
制细胞周期蛋白 D₁ 的表达以及细胞外信号相关蛋
白 ERK 的磷酸化,抑制胰腺星状细胞增殖^[60]。姜黄
素还可以显著下调 β -catenin 表达,抑制 Wnt 信号通
路活化进而抑制人 PC 细胞 SW-1900 增殖^[61],并且
通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性抑制 PC 干细
胞自我更新,杀伤 PC 干细胞^[62]。另外姜黄素可上
调 Bax mRNA 的表达,通过凋亡执行蛋白 Caspase
家族基因与促凋亡蛋白 Bcl-2 家族的调节而介导抗
PC 作用^[63]。

2.4.3 和厚朴酚 和厚朴酚是一种存在于中药厚
朴中的天然双酚类化合物,常用来治疗胃肠道疾
病、焦虑、过敏性疾病等。近年来研究发现和厚朴
酚可通过多重机制治疗恶性肿瘤而受到广泛关注。
研究证明和厚朴酚对肝癌、结肠癌、肺癌等具有不
同程度的抑制作用^[64]。PDAC 中癌基因(SMAD4)
突变频率约为 50%,而转化生长因子- β (TGF- β)是
SMAD 通路的经典外源性刺激因子,可与受体结合
使 SMAD2/3 磷酸化及而改变其构象使其转入细胞
核内影响肿瘤的恶性行为^[65]。研究通过使用 TGF- β

干预KPC小鼠的Kras与TP53突变,发现和厚朴酚可以逆转SMAD2/3通路的活化,抑制KPC小鼠中肿瘤细胞的侵袭、迁移与EMT;且相关研究还发现和厚朴酚可在体内外抑制PC嗜神经侵袭(PNI),阻断癌细胞与神经细胞的之间的相互干扰,抑制癌细胞沿神经扩散^[66-68]。和厚朴酚也可通过下调SW-1900细胞中Wnt/ β -catenin信号通路中关键蛋白 β -catenin的表达而抑制其EMT进程,通过上调Bax和Caspase-3蛋白表达,下调Bcl-x1和Survivin表达诱导PC细胞凋亡^[69]。

2.5 其他

2.5.1 冬凌草甲素 冬凌草甲素是从冬凌草中分离出来的一种二萜类化合物,具有抗癌、抗炎、抗菌等生物活性。研究证明冬凌草甲素可通过多途径诱导细胞凋亡。冬凌草甲素可通过诱导凋亡蛋白(SMAC)的线粒体释放,促进凋亡蛋白Caspase的切割,增强吉西他滨的抗PC作用,增强联合用药的作用^[70]。内质网应激途径是一种不同于线粒体和受体途径的一种新的凋亡途径,研究表明冬凌草甲素促进PC细胞SW-1900和Panc-1凋亡,抑制细胞增殖,同时上调调节因子葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、增强子结合蛋白(CHOP)和cleaved Caspase-12表达,且经过内质网应激特异性抑制剂4-PBA预处理后,细胞凋亡率上升,提示冬凌草甲素可能诱导PC细胞的内质网应激水平发生变化,诱导细胞凋亡^[71]。LOU等^[72]研究表明,在siAFAP1-AS1和siNC转染的BxPC-3细胞和Panc-1细胞中,Bcl-2和周期蛋白依赖性激酶(CDK1)表达明显下调。EMT是一个可逆的过程,其特点是失去极化特性,使肿瘤细胞具有侵袭性、腔内浸润、在循环中存活、外渗和远端定植。研究表明,冬凌草甲素和siAFAP1-AS通过靶向肿瘤基质成分和EMT相关蛋白纤连蛋白(FN)、MMP-2和MMP-9、锌指转录因子1(ZEB1)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)和E-cadherin等,进而有效抑制肿瘤生长和扩散^[72]。体外实验证明冬凌草甲素抑制PI3K通路和激活JNK通路,也可介导PC细胞Panc-1和Panc02凋亡和自噬,体内实验则证明冬凌草甲素可抑制小鼠肿瘤细胞生长^[73]。

2.5.2 大黄酸 大黄酸是大黄中的一种蒽醌类化合物,研究表明大黄酸一直以来用于治疗糖尿病肾病和炎症疾病,具有抗肿瘤作用,能够抑制肿瘤细胞增殖和迁移,促进细胞凋亡^[74]。选用低浓度大黄酸观察其对PC细胞迁移的影响,结果显示有氧和无氧均能够抑制PC细胞迁移,进一步研究发现大

黄酸能下调HIF-1 α 和锌指转运蛋白Snail表达,上调E-cadherin蛋白表达,表明大黄酸可抑制PC增殖,体内实验证明大黄素和大黄酸连用可降低肿瘤的体积和质量,但切片分析表明,二者均未改变死细胞所占据的切片面积,故而推测大黄素和大黄酸可能通过抑制细胞增殖而不是直接促进细胞死亡来抑制肿瘤生长;无腺小鼠中植入Miapaca2细胞能够增加肝糖异生,破坏骨骼肌蛋白稳态,并刺激脂肪分解。但肿瘤携带者使用大黄素或大黄酸治疗时,肝脏和骨骼肌没有出现异常,说明大黄酸可通过抑制HIF-1 α 的表达,降低癌细胞中的瓦博格效应,从而减弱癌症恶病,综上所述结果表明大黄酸可抑制人PC细胞内外HIF-1 α 的表达,破坏恶性肿瘤细胞及肿瘤载体的能量稳态^[75]。

3 展望

中医认为,PC核心病机是“湿热蕴结”,包括“积聚”“癥瘕”“腹痛”等,正气亏虚贯穿发病过程^[76],大黄、吴茱萸、厚朴、黄芩等中药,具有清热泻火、凉血解毒、解毒消肿、化痰散结等功效,可从整体且多途径发挥抗肿瘤作用。本文对3种PC常见通路途径及15种代表性中药单体抗PC的作用及作用机制进行概述。抗PC中药大多活血消癥、以毒攻毒、清热解毒、化痰祛湿等药物,这类药物中药效成分清楚,作用机制明确,能通过抑制肿瘤细胞生长增殖、诱导凋亡与自噬、抑制迁移等多途径,多靶点治疗PC^[76]。中药对于PC既有预防也有治疗作用,本文按照中药单体成分分类对其进行阐述,但并未发现具有相同作用的药物具有类似的结构,需要进一步研究。虽然中药及中药单体抗PC取得了一定进展,但尚有许多问题未得到有效解决,对传统中药可先进行先导化合物筛选,进行体内外药理作用研究,并关注中药单体毒性及药代动力学研究,从多方面对中药单体进行探究与论述,进而为筛选抗PC有效中药单体奠定基础。

[参考文献]

- [1] WU X, JIANG L, ZHANG Z, et al. Pancreatic cancer cell apoptosis is induced by a proteoglycan extracted from *Ganoderma lucidum* [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 1-11.
- [2] GAO Y, CHEN S, SUN J, et al. Traditional Chinese medicine may be further explored as candidate drugs for pancreatic cancer: A review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 603-628.
- [3] ZOU S, TONG Q, LIU B, et al. Targeting STAT3 in

- cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 1-19.
- [4] FAN X, FU H, XIE N, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway by panaxadiol limits the progression of pancreatic cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 22830-22842.
- [5] KATO H, NAIKI-ITO A, SUZUKI S, et al. DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(7): 940-950.
- [6] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (6): 1192-1205.
- [7] 黄群莲, 胡运春, 陈永钧, 等. 淫羊藿苷对胰腺癌细胞 BxPC-3 增殖和凋亡的影响与 miR-9 上调有关 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3): 289-294.
- [8] 代云龙, 吴礼国, 章志军, 等. 淫羊藿苷抑制 β -catenin 和 NF- κ B p65 的活性对小鼠胰腺癌皮下移植瘤生长和运动的调节 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(3): 343-348.
- [9] 王吉维, 郝文伟, 李盛涛, 等. 五味子乙素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节人胰腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭 [J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(1): 58-60, 64.
- [10] 宁晓燕, 柳勤译, 陈晓武, 等. 姜黄素对胰腺癌干细胞自我更新及其 Wnt/ β -catenin 信号通路活性的影响 [J]. *黑龙江医药*, 2020, 33(4): 738-741.
- [11] YAN X, HUI Y, HUA Y, et al. EG-VEGF silencing inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis in pancreatic carcinoma via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 762-769.
- [12] GUANEN Q, JUNJIE S, BAOLIN W, et al. MiR-214 promotes cell metastasis and inhibits apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 350-361.
- [13] 陈伟毅, 秦春宏, 陈延, 等. 青藤碱通过调控 PI3K/Akt 通路介导的上皮间质转化抑制胰腺癌 AsPC-1 细胞侵袭和转移 [J]. *中国现代应用药理学*, 2022, 39 (11): 1419-1425.
- [14] HONG Z, WANG Z, ZHOU B, et al. Effects of evodiamine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(3): 783-793.
- [15] ZHOU J, ZHAO T, MA L, et al. Cucurbitacin B and SCH772984 exhibit synergistic anti-pancreatic cancer activities by suppressing EGFR, PI3K/Akt/mTOR, STAT3 and ERK signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (61): 103167-103181.
- [16] ASGHARIAN P, TAZEHKAND A P, SOOFIYANI S R, et al. Quercetin impact in pancreatic cancer: An overview on its therapeutic effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/4393266.
- [17] LAN C Y, CHEN S Y, KUO C W, et al. Quercetin facilitates cell death and chemosensitivity through RAGE/PI3K/Akt/mTOR axis in human pancreatic cancer cells [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27 (4) : 887-896.
- [18] YU D, YE T, XIANG Y, et al. Quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, decreases invasiveness and metastasis, and reverses IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition, expression of MMP by inhibiting STAT3 signaling in pancreatic cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4719-4729.
- [19] NWAEBURU C C, ABUKIWAN A, ZHAO Z, et al. Quercetin-induced miR-200b-3p regulates the mode of self-renewing divisions in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 1-10.
- [20] SERRI C, QUAGLIARIELLO V, AFFAIOLIR V, et al. Combination therapy for the treatment of pancreatic cancer through hyaluronic acid - decorated nanoparticles loaded with quercetin and gemcitabine: A preliminary *in vitro* study [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4959-4969.
- [21] MA D, CHEN S, WANG H, et al. Baicalein induces apoptosis of pancreatic cancer cells by regulating the expression of miR-139-3p and miR-196b-5p [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.653061.
- [22] PU W L, LUO Y Y, BAI R Y, et al. Baicalein inhibits acinar-to-ductal metaplasia of pancreatic acinar cell AR42J via improving the inflammatory microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (8): 5747-5755.
- [23] ZHOU R T, HE M, YU Z, et al. Baicalein inhibits pancreatic cancer cell proliferation and invasion via suppression of NEDD9 expression and its downstream Akt and ERK signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56351-56363.
- [24] SONG L, CHEN X, WANG P, et al. Effects of baicalein on pancreatic cancer stem cells via modulation of sonic Hedgehog pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(6): 586-596.
- [25] IMRAN M, RAUF A, ABU-IZNEID T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.
- [26] MOENG S, SON S W, SEO H A, et al. Luteolin-

- regulated MicroRNA-301-3p targets caspase-8 and modulates TRAIL sensitivity in PANC-1 cells [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 723-731.
- [27] LI Z, ZHANG Y, CHEN L, et al. The dietary compound luteolin inhibits pancreatic cancer growth by targeting Bcl-2 [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 3018-3027.
- [28] 李雪梅, 吴运光, 潘达鑫, 等. 新型抗肿瘤药槐定碱 [J]. *中国新药杂志*, 2006 (8): 654-657.
- [29] XU Z, ZHANG F, BAI C, et al. Sophoridine induces apoptosis and S phase arrest via ROS-dependent JNK and ERK activation in human pancreatic cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 1-10.
- [30] 任丽平, 李先佳, 金少举, 等. 槐定碱通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬抑制胰腺癌细胞增殖 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(6): 1084-1088.
- [31] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱通过 Caspase-3 介导的人胰腺癌细胞株 Capan-1 凋亡机制研究 [J]. *河南科技大学学报: 医学版*, 2017, 35(1): 1-3.
- [32] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株 Capan-1 增殖及 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(16): 1576-1579.
- [33] ZONG L, LI J, CHEN X, et al. Lipoxin A4 attenuates cell invasion by inhibiting ROS/ERK/MMP pathway in pancreatic cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/6815727.
- [34] HUANG M, XIN W. Matrine inhibiting pancreatic cells epithelial-mesenchymal transition and invasion through ROS/NF- κ B/MMPs pathway [J]. *Life Sci*, 2018, doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.024.
- [35] CHO Y, LEE J H, KIM J H, et al. Matrine suppresses KRAS-driven pancreatic cancer growth by inhibiting autophagy - mediated energy metabolism [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(7): 1203-1215.
- [36] 周彤. 苦参碱在胰腺癌神经浸润中的作用及机制探讨 [D]. 大连: 大连理工大学, 2020.
- [37] 何晓桐, 潘思文, 武传秀, 等. PAMD 对 BxPC-3 细胞病理形态、细胞凋亡及细胞周期影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(10): 59-63.
- [38] 武传秀, 白云, 孙环宇, 等. 蝙蝠葛酚性碱对胰腺癌 BxPC-3 细胞增殖抑制作用及其对 Hh 信号通路影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(1): 59-62.
- [39] 仲丽丽, 于颖, 易娅静, 等. 蝙蝠葛酚性碱对 BxPC-3 裸鼠移植瘤 Pth1、Smo 蛋白表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(11): 2042-2047.
- [40] 刘思莹, 易娅静, 于颖, 等. 蝙蝠葛酚性碱对胰腺癌裸鼠移植瘤刺猬信号通路关键蛋白表达的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16): 2432-2435.
- [41] XU M D, LIU S L, ZHENG B B, et al. The radiotherapy-sensitization effect of cantharidin: Mechanisms involving cell cycle regulation, enhanced DNA damage, and inhibited DNA damage repair [J]. *Pancreatology*, 2018, 18(7): 822-832.
- [42] XU M D, LIU L, WU M Y, et al. The combination of cantharidin and antiangiogenic therapeutics presents additive antitumor effects against pancreatic cancer [J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(11): 1-15.
- [43] 徐梦丹. 斑蝥素与抗血管生成治疗在胰腺癌中的协同抗肿瘤作用 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [44] 王文杰. 斑蝥素和去甲斑蝥素通过抑制胰腺癌肿瘤干细胞增强药物敏感性的机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [45] IISHI H, TATSUTA M, BABA M, et al. Inhibition by ginsenoside Rg₃ of bombesin-enhanced peritoneal metastasis of intestinal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats [J]. *Clin Exp Metastasis*, 1997, 15(6): 603-611.
- [46] 郭敬强, 林胜璋. 人参皂苷 Rg₃ 对胰腺癌裸鼠皮下移植瘤新生血管的影响 [J]. *中草药*, 2021, 52(6): 1668-1671.
- [47] 郭敬强, 林胜璋. 人参皂苷 Rg₃ 体外抑制胰腺癌 SW-1990 细胞血管生成拟态形成的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(3): 1310-1312.
- [48] ZOU J, SU H, ZOU C, et al. Ginsenoside Rg₃ suppresses the growth of gemcitabine - resistant pancreatic cancer cells by upregulating lncRNA - CASC2 and activating PTEN signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(6): e22480.
- [49] 夏天, 韩海霞, 冯伟, 等. 重楼皂苷 VII 对裸鼠胰腺癌的治疗作用及机制研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(4): 785-790.
- [50] 胡世尚, 周圆圆, 吴子豪, 等. 重楼皂苷 VII 对胰腺癌细胞的作用研究 [J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(6): 544-550, 528.
- [51] 何昊, 刘杨, 钱小英, 等. 重楼皂苷 VII 对胰腺癌 PANC-1 细胞增殖、迁移与侵袭作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 1981-1986.
- [52] 萧梅芳. 重楼皂苷 D 对人胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1418-1422.
- [53] XIAO Y, QIN T, SUN L, et al. Resveratrol ameliorates the malignant progression of pancreatic cancer by inhibiting hypoxia-induced pancreatic stellate cell activation [J]. *Cell Transplant*, 2020, doi: 10.1177/0963689720929987.
- [54] 蒋正东, 周灿灿, 程亮, 等. 白藜芦醇通过调节 Hippo 信号通路抑制胰腺星状细胞活化 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2019, 40(4): 512-516.

- [55] SRIVANI G, BEHERA S K, DARIYA B, et al. Resveratrol binds and inhibits transcription factor HIF-1 α in pancreatic cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112-126.
- [56] QIAN W, XIAO Q, WANG L, et al. Resveratrol slows the tumorigenesis of pancreatic cancer by inhibiting NF κ B activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110116.
- [57] QIN T, CHENG L, XIAO Y, et al. NAF-1 inhibition by resveratrol suppresses cancer stem cell-like properties and the invasion of pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01038.
- [58] RATAJCZAK K, GLATZEL-PLUCINSKA N, RATAJCAK-WIELGOMAS K, et al. Effect of resveratrol treatment on human pancreatic cancer cells through alterations of Bcl-2 family members [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6560.
- [59] LI W, SUN L, LEI J, et al. Curcumin inhibits pancreatic cancer cell invasion and EMT by interfering with tumor-stromal crosstalk under hypoxic conditions via the IL6/ERK/NF κ B axis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 382-392.
- [60] KUNNUMAKKARA A B, ANAND P, AGGARWAL B. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 199-225.
- [61] 宋魏, 崔云, 张建波, 等. 姜黄素对人胰腺癌细胞增殖抑制作用及对Wnt信号通路的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(5): 1226-1228.
- [62] 宁晓燕, 柳勤译, 陈晓武, 等. 姜黄素对胰腺癌干细胞自我更新及其Wnt/ β -catenin信号通路活性的影响 [J]. *黑龙江医药*, 2020, 33(4): 738-741.
- [63] 庞慧芳, 范学科, 满泉, 等. 姜黄素对胰腺癌细胞增殖与凋亡的影响及其机制研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(7): 775-778, 781.
- [64] BANIK K, RANAWARE A M, DESHPANDE V, et al. Honokiol for cancer therapeutics: A traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets [J]. *Pharmacol Res*, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.
- [65] ABDEL MOUTI M, PAUKLIN S. TGFB1/INHBA homodimer/Nodal-SMAD2/3 signaling network: A pivotal molecular target in PDAC treatment [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 920-936.
- [66] 李杰, 秦涛, 武帅, 等. 和厚朴酚通过SMAD2/3通路抑制胰腺癌KPC小鼠肿瘤生长及其原代细胞的侵袭和迁移 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(13): 2326-2331.
- [67] QIN T, LI J, XIAO Y, et al. Honokiol suppresses perineural invasion of pancreatic cancer by inhibiting SMAD2/3 signaling [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.728583.
- [68] 杨庆龙. 和厚朴酚对胰腺癌细胞株SW-1900迁移与侵袭的抑制作用及机制的实验研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [69] 杨庆龙, 李春亮, 刘瑶, 等. 和厚朴酚抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(8): 1409-1412.
- [70] LIU D L, BU H Q, WANG W L, et al. Oridonin enhances the anti-tumor activity of gemcitabine towards pancreatic cancer by stimulating Bax- and Smac-dependent apoptosis [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(7): 4148-4161.
- [71] 刘殿雷, 龙景培, 卜贺启, 等. 冬凌草甲素通过内质网应激诱导胰腺癌细胞凋亡的研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4773-4780.
- [72] LOU S, XU J, WANG B, et al. Downregulation of lncRNA AFAP1-AS1 by oridonin inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition and proliferation of pancreatic cancer cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(8): 814-825.
- [73] ZHAO X, ZHANG Q, WANG Y, et al. Oridonin induces autophagy-mediated cell death in pancreatic cancer by activating the c-Jun N-terminal kinase pathway and inhibiting phosphoinositide 3-kinase signaling [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1084.
- [74] 胡立娟, 王丰. 大黄酸对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响及机制研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(2): 171-175.
- [75] HU L, CUI R, LIU H, et al. Emodin and rhein decrease levels of hypoxia-inducible factor-1 α in human pancreatic cancer cells and attenuate cancer cachexia in athymic mice carrying these cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50): 88008-88020.
- [76] 李成丽, 刘华, 伍梦思. 固本化积方治疗气虚毒瘀型胰腺癌30例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(11): 56-58.

[责任编辑 张丰丰]