

中药单体调控 AMPK 信号通路治疗胰腺癌研究进展

王 婧¹, 张博涵¹, 王小兵¹, 陈熠灼¹, 胡 洋¹, 罗 磊², 李明彦², 胡素芹², 张勤生^{2*}

1. 河南中医药大学 第二临床医学院, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

摘 要: 胰腺癌作为全球范围内恶性程度高、预后极差的消化道肿瘤, 其发病率与死亡率呈逐年攀升趋势。当前西医治疗虽在抑制肿瘤生长、缓解患者症状及延缓病情进展方面具有一定效果, 但仍受限于不良反应显著、易诱发耐药性及患者生存率偏低等问题, 导致整体抗胰腺癌疗效难以达到理想目标, 因此探寻兼具高效性与低毒性的治疗方案已成为胰腺癌领域的研究重点。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路在调控胰腺癌细胞增殖、凋亡、自噬及代谢重编程等生物学过程中发挥关键作用, 是抗胰腺癌药物研发的重要作用靶点。中医药凭借多途径、多机制协同的抗胰腺癌效应, 已成为当前胰腺癌综合治疗体系的重要组成部分, 其中中药单体因具有结构明确、作用机制清晰及多靶点协同调控等特性, 在抗胰腺癌研究中展现出良好应用潜力。已有研究证实, 黄酮类、生物碱类、多酚类、皂苷类等成分可通过调控 AMPK 通路及其上下游相关因子, 诱导胰腺癌细胞自噬与凋亡、抑制细胞糖酵解、逆转化疗耐药性、促进细胞铁死亡并抑制上皮-间质转化 (EMT), 进而有效阻滞胰腺癌进展。系统梳理并总结近年来中药单体成分抗胰腺癌的相关研究成果, 重点剖析其通过 AMPK 信号通路发挥抗胰腺癌作用的具体机制, 以期为胰腺癌的临床治疗及抗胰腺癌新药研发提供理论依据与参考。

关键词: 胰腺癌; 中药单体; 腺苷酸活化蛋白激酶; 自噬; 糖酵解; 上皮-间质转化

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)09-3312-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.09.028

Research progress on traditional Chinese medicine monomers regulating AMPK signaling pathway in treatment of pancreatic cancer

WANG Jing¹, ZHANG Bohan¹, WANG Xiaobing¹, CHEN Yizhuo¹, HU Yang¹, LUO Lei², LI Mingyan², HU Suqin², ZHANG Qinsheng²

1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

2. Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Pancreatic cancer, as a highly malignant and poorly prognostic gastrointestinal tumor, has shown an increasing trend in both incidence and mortality rates globally. Although current western medical treatments can effectively inhibit tumor growth, alleviate patient symptoms, and delay disease progression, they remain limited by significant toxic side effects, a tendency to induce drug resistance, and low patient survival rates, making it difficult to achieve ideal therapeutic outcomes against pancreatic cancer. Therefore, exploring treatment regimens that combine high efficacy with low toxicity has become a key research focus in the field of pancreatic cancer. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway plays a critical role in regulating biological processes such as pancreatic cancer cell proliferation, apoptosis, autophagy, and metabolic reprogramming, serving as an important therapeutic target for anti-pancreatic cancer drug development. Traditional Chinese medicine (TCM) has emerged as a vital component of the comprehensive treatment system for pancreatic cancer due to its multi-pathway and multi-mechanism synergistic effects. TCM monomers, with their well-defined structures, clear mechanisms of action, and multi-target synergistic regulation, have demonstrated

收稿日期: 2026-03-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305074); 国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目 (CXZH202304); 国家中医药管理局中医药循证能力提升项目 (2019XZZX-XH005); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才项目 (豫卫中医函[2021]08 号); 2022 年度河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) 支持项目 (222102310240); 河南省中医药科学研究专项 (2023ZY2074)

作者简介: 王 婧 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗。E-mail: 2719491055@qq.com

***通信作者:** 张勤生 (1973—), 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗。

E-mail: zhangQS0725@163.com

promising potential in anti-pancreatic cancer research. Existing studies have confirmed that flavonoids, alkaloids, polyphenols, saponins, and other compounds can modulate the AMPK pathway and its upstream/downstream factors, inducing autophagy and apoptosis in pancreatic cancer cells, inhibiting glycolysis, reversing chemotherapy resistance, promoting ferroptosis, and suppressing epithelial-mesenchymal transition, thereby effectively halting pancreatic cancer progression. Based on this, this paper systematically reviews and summarizes recent research findings on TCM's anti-pancreatic cancer effects, with a focus on analyzing the specific mechanisms through which TCM exerts its anti-pancreatic cancer effects via the AMPK signaling pathway, aiming to provide theoretical foundations and references for TCM clinical treatment and the development of new anti-pancreatic cancer drugs.

Key words: pancreatic cancer; traditional Chinese medicine monomer; AMPK; autophagy; glycolysis; epithelial-mesenchymal transition

胰腺癌为全球癌症死亡的第七大诱因,亦是全球范围内最具致命性的恶性肿瘤之一,近年来受经济发展、生活方式转变及饮食结构调整等多重因素影响,其发病率与死亡率始终呈上升态势^[1]。当前胰腺癌的临床治疗以手术、化疗、放疗及靶向治疗为主要手段,但现阶段该类方案普遍存在不良反应明显、药物耐药性逐步加剧、患者生存率提升幅度有限等不足,进而导致当前胰腺癌抗癌治疗的整体效果尚未达到理想水准^[2]。因此,寻找一种安全有效的治疗方法显得尤为关键。近年来,随着中医药领域研究的持续深化,中医药依托“辨证论治”与“整体调控”的抗癌理念,在肿瘤治疗领域获得高度关注,多项研究已证实,中药单体能够通过多途径抑制胰腺癌的增殖、侵袭及转移过程,在抗胰腺癌相关研究中彰显出巨大应用潜力^[3]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为调控细胞能量代谢的核心因子,可参与细胞生长、凋亡、自噬及代谢重编程等过程的调控,相关研究证实,AMPK 信号通路的失调与胰腺癌的发生发展及耐药性产生存在紧密联系,是胰腺癌治疗领域中重要的潜在靶点^[4]。当前研究发现,多种中药成分能够通过激活或抑制 AMPK 通路,进一步调控下游代谢相关蛋白与凋亡相关蛋白的表达或功能,从而发挥抗胰腺癌的生物学效应。基于此,本文对中药单体通过调控 AMPK 信号通路治疗胰腺癌的相关研究进展进行系统综述,旨在为中医药治疗胰腺癌的机制研究及临床应用提供理论参考与实践依据。

1 AMPK 信号通路概述

AMPK 属于由 α 催化亚基与 β 、 γ 调节亚基构成的杂合三聚体,各亚基分别具有不同基因型(α 亚型含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$, β 亚型含 $\beta 1$ 、 $\beta 2$, γ 亚型含 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$),可组合形成 12 种不同的 α 、 β 、 γ 亚型^[5]。AMPK 的激活机制主要包括 2 种,既可直接通过降低三磷酸腺苷(ATP)与腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)和二磷酸腺苷(ADP)的比值实现 AMPK 激活,也可间接借助苏氨酸残基 Thr172 上游的肝激酶 B1(LKB1)

及钙调素依赖性蛋白激酶 B (CaMKK2) 对其进行磷酸化,进而达成 AMPK 的激活^[6]。AMPK 作为调控能量稳态的核心分子,在维持能量平衡及代谢过程中发挥关键作用,尤其在肿瘤细胞代谢调控与肿瘤活性抑制方面作用突出,且该通路还广泛参与糖酵解、生物合成及细胞周期进程等生物学过程,被激活后的 AMPK 信号通路,可进一步通过调控上下游相互作用通路,对肿瘤的发展产生影响^[7]。鉴于 AMPK 通路与癌症发生存在密切关联,调控该通路被视作具有重要应用前景的癌症治疗策略,尤其在胰腺癌治疗领域,通过对 AMPK 通路进行靶向干预,可显著抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力,进而为胰腺癌治疗的未来发展提供新的靶点方向^[8]。

2 AMPK 信号通路在胰腺癌中的作用机制

2.1 调控胰腺癌细胞自噬

细胞自噬是一个将细胞大分子运送到溶酶体进行蛋白质水解的进化上的保守循环过程,在维持单细胞和生物体的能量稳态中发挥着重要作用^[9]。研究表明,自噬被激活后可通过降解细胞内成分以供给营养物质,为细胞的代谢适应提供途径,同时也是维持氧化还原平衡、细胞结构完整及蛋白质稳态的关键机制^[10]。在肿瘤微环境中,细胞自噬对肿瘤细胞生物学行为的调控具有关键作用,特别是在胰腺癌相关研究中,细胞自噬不仅能对胰腺癌细胞的增殖、侵袭及迁移过程起到抑制作用,还可显著诱导细胞凋亡,从而有效抑制胰腺癌细胞的生长与扩散^[11]。AMPK 信号通路对肿瘤细胞自噬过程具有重要调控作用,当细胞处于低营养状态时,细胞内 ATP/ADP 值升高会激活 AMPK,激活后的 AMPK 可直接磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)入、UNC-51 样自噬激活激酶 1 (ULK1) 等下游因子,进而调控贝克林-1(Beclin1)、微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)、自噬相关蛋白(ATG)、液泡分选蛋白 34 (VPS34) 等自噬相关蛋白的表达或活性,最终实现对肿瘤细胞自噬的诱导^[12]。Krishan 等^[13]研究发现,

2-(2-吡啶基亚甲基)-*N,N*-二甲基胍基硫代甲酰胺(dp44mt)能够以 AMPK 依赖的方式上调关键的自噬调节因子(ULK1),抑制蛋白质生物合成和脂肪酸代谢,从而通过抑制细胞自噬来降低胰腺癌细胞 PANC-1、AsPC-1 和 MIAPaCa-2 的毒性。因此,AMPK 信号通路是调控细胞自噬的关键途径,其被激活后可启动相关基因的表达,进而诱导肿瘤细胞自噬,这对于抑制胰腺癌细胞的增殖、转移及侵袭具有重要意义。

2.2 诱导胰腺癌细胞凋亡

细胞凋亡是一种内源性程序化的主动细胞死亡方式,主要分为受 Bcl-2 蛋白家族调控的内源性凋亡途径与由死亡配体、死亡受体复合物触发的外源性凋亡途径,二者虽上游机制及启动因素存在差异,但最终均通过激活半胱天冬蛋白酶(Caspase)级联反应诱导细胞凋亡^[14]。在大量抗胰腺癌相关研究中发现,诱导细胞凋亡是抑制胰腺癌细胞增殖生长的有效方式,因此,该策略已成为当前胰腺癌治疗药物研发领域聚焦的关键方向^[15]。在 AMPK 与顺铂的相关研究中发现,AMPK 可通过多种机制下调活性氧(ROS)的水平,此过程能增强顺铂诱导的 DNA 损伤效应,进而启动 p53 介导的细胞凋亡通路,最终抑制肿瘤细胞的增殖生长^[16]。Huang 等^[17]在动物实验中检测出脂联素能够提高胰腺癌细胞 AMPK 磷酸化,上调沉默信息调节因子 1(sirtuin-1),抑制脂联素受体 1(AdipoR1),激活胰腺癌细胞凋亡途径。由此可见,AMPK 是调控细胞凋亡的关键分子节点,激活 AMPK 信号通路可通过一系列分子机制有效促进癌细胞凋亡,为抗胰腺癌治疗提供了极具潜力的干预方向与分子靶点。

2.3 调控胰腺癌上皮-间质转化(EMT)

EMT 作为上皮细胞丧失自身表型特征并获得间质细胞特性的可逆性表型转换过程,不仅是正常胚胎发育与组织再生的关键环节,还可通过调控细胞黏附分子表达及细胞骨架结构,赋予肿瘤细胞更强的侵袭与转移能力^[18]。研究发现,热休克因子 1(HSF1)在胰腺癌中呈高表达状态,显著增强胰腺癌细胞 EMT 的进展,当 HSF1 下调时,提高 p-AMPK 表达,激活 AMPK 信号通路,降低神经钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达,提高上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,显著抑制胰腺癌细胞的侵袭和迁移^[19]。另有研究证实,下调 AMPK 相关激活酶(ARK5)可以提高 E-cadherin 表达,下调 Vimentin 表达,逆转间质表型,同时抑制

ARK5 能够拮抗缺氧微环境所诱导的间质表型获得,从而抑制胰腺癌的恶性演进^[20]。因此,靶向调控 AMPK 信号通路是抑制 EMT 的关键策略,也是当前治疗胰腺癌的重要靶点。

2.4 调控胰腺癌细胞耐药性

现阶段癌症治疗过程中产生的耐药性,不仅是导致癌症患者难以获得治愈效果的主要瓶颈,还常成为疾病复发的重要诱因^[21]。二甲双胍是一种通过抑制氧化磷酸化(OXPHOS)抑制细胞增殖的抗癌药物,在胰腺癌中广泛使用,丙酮酸羧化酶是线粒体中一个重要的复变酶,研究发现,敲低丙酮酸羧化酶可以通过 AMPK 调节的线粒体代谢,从而增加细胞对二甲双胍的敏感性,提高对胰腺癌的治疗效果^[22]。Zheng 等^[20]研究发现,在胰腺癌细胞系 CFPAC-1、BxPC-3、MIA、PaCa-2 和 PAN-198 中,抑制 AMPK 中相关激活酶 ARK5 能够抑制吉西他滨(GEM)相关的 EMT 效率,且上调 ARK5 的表达,诱导碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1(Twist)介导的 EMT,增强了胰腺癌细胞对 GEM 的抗性。鉴于此,调控 AMPK 信号通路在逆转胰腺癌细胞耐药性和增强药物敏感性方面具有极大的应用潜力,为胰腺癌治疗新策略提供新方向。

2.5 阻滞胰腺癌细胞周期

细胞周期受到一系列精密调控的生物化学信号转导通路控制,这些通路能够保证各阶段关键事件的启动严格依赖于上游环节的正确完成。在肿瘤发生过程中,细胞增殖活动往往伴随细胞周期调控蛋白的表达失调,或由于检查点功能缺陷导致其对 DNA 损伤等异常状况的应答机制失效,上述机制共同促使肿瘤逐步演进,并最终获得更强的侵袭性生物学行为^[23]。

从分子生物学角度观察,抑制胰腺癌过度增殖一直是最关键的治疗动力,即通过损害增殖以外的生物过程来破坏细胞周期机制从而抑制肿瘤的发生^[24]。Xu 等^[25]研究发现,蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)发挥癌基因作用,下调丙酮酸激酶 M2(PKM2),激活 AMPK,进而敲低富含脯氨酸 Akt 底物 40kDa(PRAS40)磷酸化水平,使得哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)受到抑制,进而失活 70 kDa 核糖体 S6 激酶 1(P70S6K),最终导致胰腺癌细胞增殖的停滞。有实验结果显示, MK8722 作为 AMPK 激活剂,能够通过调节长链非编码 RNA AL162151、即刻早期应答蛋白 2(IEER2)、复制起始因子 1(REPIN1)、角蛋白 80(KRT80)

表达,显著抑制胰腺癌细胞 PANC-1 和 Patu8988 的周期阻滞及增殖迁移^[26]。由此可见,AMPK 在细胞周期阻滞及增殖调控中具有核心调控功能。全面揭示以 AMPK 为核心的信号网络,不仅有助于深化对胰腺癌病理机制的认知,对于探寻胰腺癌的有效干预靶点也具有重要的理论及应用价值。

2.6 调控胰腺癌细胞糖酵解

在生理状态下,缺氧细胞通过糖酵解途径将葡萄糖或糖原代谢为乳酸并产生 ATP,肿瘤细胞为满足其快速增殖的能量需求,即使在有氧充足条件下,也有限利用糖酵解将葡萄糖分解为乳酸,此现象即“瓦博格效应”^[27]。已有研究指出,在胰腺癌中,糖酵解作为癌细胞关键的能量生成途径,可于有氧环境下支撑其增殖、侵袭、迁移及转移过程,进而成为推动胰腺癌发生与进展的重要风险因素^[28]。在肿瘤的研究范畴内,AMPK/mTOR 信号通路能够充分调控糖酵解的进程,当细胞内的 ADP/ATP 和 AMP/ATP 的值升高,则激活 AMPK 信号通路,由此激活上游和下游肿瘤抑制基因^[29]。Chen 等^[30]研究发现,降低葡萄糖转运蛋白 SLC45A 表达,抑制 TP53 突变体胰腺导管腺癌(PDA)细胞的葡萄糖利用以及 ATP 的产生,触发 AMPK/ULK1,诱导胰腺癌 PDA 细胞自噬。由此认为 AMPK 信号通路在胰腺癌细胞糖酵解代谢网络中发挥重要作用,针对此通路的靶向干预有望重塑胰腺癌细胞的糖酵解模式,为胰腺癌的代谢治疗提供新的思路。

3 中药单体调控 AMPK 信号通路治疗胰腺癌

3.1 生物碱类

中药生物碱类成分具有丰富的种类与多途径的作用机制,其可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡等方式,在肿瘤的预防及治疗领域发挥关键作用^[31]。鹤氏唐松草碱是从中药马尾连提取出来的生物碱化合物,具有抗肿瘤、抗血小板聚集以及钙通道阻断作用。Song 等^[32]研究发现鹤氏唐松草碱可以提高 p-AMPK α ,降低 p-mTOR、p-p70S6K,激活 AMPK/mTOR 信号通路,升高微管相关蛋白 1 轻链 3-II/微管相关蛋白 1 轻链 3-I (LC3-II/LC3-I) 值,诱导细胞自噬,抑制人胰腺癌细胞 Capan-1、SW1990 增殖。粉防己碱是一种从中药金盆草提取的生物碱类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、降压、镇痛的作用, Song 等^[33]研究发现粉防己碱上调 p-AMPK,激活 AMPK 信号通路,增强 LC3-I 向 LC3-II 转化,上调 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白的表达,下调 survivin 抗凋亡蛋白表达,促使胰腺癌细胞

系 PANC-1 凋亡。小檗碱是来源于传统中药黄连的一种天然生物碱类化合物,能够发挥抗菌、抗癌、抗糖尿病的药理作用, Liu 等^[34]研究发现小檗碱能够抑制糖酵解,调节能量代谢,从而发挥良好的抗炎作用。AMPK 是小檗碱的关键治疗靶点之一,实验发现在诱导早期胰腺肿瘤前病变小鼠模型中,小檗碱下调缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达,调节糖酵解,激活胰腺上皮内瘤变(PanIN)自噬,因此小檗碱的抗肿瘤作用可能与 AMPK 通路调节能量代谢促进细胞自噬有关。荷叶碱是一种来源于荷叶中的生物碱类化合物,研究表明其可通过提高 p-AMPK 表达,抑制磷酸化 Yes 相关蛋白(p-YAP)表达,激活 AMPK/YAP 信号通路,从而下调 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的表达,增强胰腺癌细胞 PANC-1、BXP-3、ASPC-1 对吉西他汀的敏感性^[35]。

3.2 黄酮类

中草药中富含黄酮类化合物,该类成分可通过诱导癌细胞凋亡、抑制肿瘤生长以及调控与癌症进展相关的多条细胞信号通路,发挥显著的抗肿瘤作用^[36]。黄芩是一种常用中药,其性苦、寒,主清热燥湿、泻火解毒。黄芩素是一种来源于黄芩的黄酮类化合物, Limbach 等^[37]研究发现黄芩素能够以剂量相关性方式增加 AMPK 磷酸化,抑制 pS6K1、S6,抑制 mTOR,激活 AMPK 信号通路,降低胰腺癌细胞系 BON-1 和 QGP-1 的活力及增殖,发挥显著抗胰腺癌的作用。芹菜素是一种来源于芹菜的黄酮类化合物, Warkad 等^[38]研究发现,芹菜素联合二甲双胍可以增加 ROS,降低 ATP,激活 ROS/AMPK 信号通路,增加自噬蛋白凋亡诱导因子(AIF)、泛素结合蛋白(P62)、微管相关蛋白 1 轻链 3B (LC3B) 和坏死蛋白混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)、磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白(p-MLKL)、苏氨酸激 3 (RIP3)、p-RIP3,诱导细胞自噬及凋亡,显著降低肿瘤细胞 ASPC-1 的增殖及生长能力。异泽兰黄素是一种存在于亚洲青蒿中的黄酮类化合物, Park 等^[39]研究发现异泽兰黄素可以呈剂量相关性地上调 p-AMPK 表达,激活 AMPK 通路,上调 P73、P21 表达,诱导细胞 MIA-PaCa2 周期阻滞,发挥显著抗胰腺癌作用。

3.3 皂苷类

皂苷类化合物存在于许多中草药中,具有免疫调节及显著的抗癌作用^[40]。短葶山麦冬皂苷(DT-13)是山麦冬的主要成分,有抗炎之效, Xie 等^[41]研究发现其能提高 p-AMPK 表达,降低 p-mTOR、

p-S6K 表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 增加 cleaved-Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达, 诱导胰腺癌细胞 PANC-1 和 CFPAC-1 凋亡; 此外分子对接模拟实验发现, DT-13 可以与 AMPK 稳定结合, 与 Ser269、Asp238、Thr208 形成氢键, 在裸鼠异种移植模型中发现 DT-13 有效抑制 CFPAC-1 裸鼠皮下移植肿瘤生长。由此可见, DT-13 能够通过激活 AMPK 抑制 mTOR 和 S6K 表达, 诱导细胞凋亡, 显著抑制胰腺癌细胞的生长。

3.4 异硫氰酸盐类

异硫氰酸盐作为一类主要来源于十字花科蔬菜的化合物, 其癌症预防作用已得到相关研究证实^[42]。萝卜硫素属于异硫氰酸盐的一种, 具有抗炎、抗菌、抗氧化等作用。Xin 等^[43]发现萝卜硫素能够提高 ROS 水平, 提高 p-AMPK, 激活 AMPK/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路, 增加 Nrf2、血红素氧合酶-1 (HO-1) 表达, 并以浓度相关性地抑制细胞 PANC-1 和 MiaPaCa-2 增殖及侵袭, 发挥显著抗肿瘤作用。

3.5 萜类

萜类化合物是植物特化次生代谢物中种类最为丰富的类别, 在药用植物中具有广泛分布^[44]。白桦脂酸是一种来源于白桦树皮的五环三萜类化合物, 具有抗炎、抗癌、抗逆转录病毒的作用, Sun 等^[45]研究发现白桦脂酸能上调 p-AMPK 表达, 激活

AMPK 信号通路, 并提高 E-cadherin 的表达及降低 vimentin 表达, 阻断胰腺癌 CSCS 细胞 EMT 进展, 此外, 其还可以下调 SRY 盒转录因子 2 (Sox2)、八聚体结合转录因子 4 (Oct4)、Nanog 同源盒转录因子 (Nanog) 的表达, 逆转干细胞特征, 最终显著抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭速率。

3.6 醇类

红柳毒苷是从中药香加皮中分离纯化的一种强心类固醇, 具有抗肿瘤、抗辐射、抗炎症、提高免疫的功能, Zhang 等^[46]发现红柳毒苷上调 p-AMPK 的表达, 下调 p-mTOR、p-S6K 的表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 上调 Bax、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达, 诱导人胰腺癌 CFPAC1 和 PANC1 细胞凋亡。

3.7 邻苯二酚类

儿茶酚是一种在中药儿茶发现的植物化学物质, Moon 等^[47]研究发现儿茶酚可以提高 p-AMPK 表达, 激活 AMPK/Hippo 信号通路, 增加放射敏感性, 降低富半胱氨酸蛋白 61 (CYR61)、结缔组织生长因子 (CTGF) 表达, 诱导细胞凋亡, 从而抑制胰腺癌细胞 PANC-1 的增殖及生长速率, 发挥有效抗胰腺癌作用。

中药活性成分调控 AMPK 信号通路抗胰腺癌的作用机制见表 1 和图 1。

表 1 中药活性成分调控 AMPK 信号通路抗胰腺癌的作用机制

Table 1 Anti-pancreatic cancer mechanism of active ingredients of traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway

分类	中药活性成分	来源	细胞模型	调控 AMPK 信号通路	抗胰腺癌作用机制
生物碱类	鹤氏唐松草碱 ^[32] 粉防己碱 ^[33] 小檗碱 ^[34] 荷叶碱 ^[35]	马尾连 金盆草 黄连 荷叶	Capan-1、SW1990 细胞 PANC-1 细胞 PanIN 细胞 PANC-1、BXP-3、ASPC-1 细胞	p-AMPK α ↑, p-mTOR、p-p70S6K↓ p-AMPK↑ AMPK↑ p-AMPK↑	LC3-II/LC3I↑ Caspase-3、Bcl-2↑, survivin↓ HIF-1 α ↓, 糖酵解 HMGR↓
黄酮类	黄芩素 ^[37] 芹菜素 ^[38]	黄芩 芹菜	BON-1、QGP-1 细胞 ASPC-1 细胞	AMPK↑, pS6K1、pS6、mTOR↓ ROS↑, ATP↓, AMPK↑	细胞活力↓ AIF、P62、LC3B、MLKL、p-MLKL、RIP3、p-RIP3↑, 自噬↑, 凋亡↑
皂苷类	异泽兰黄素 ^[39] 短葶山麦冬 ^[41]	青蒿 山麦冬	MIA-PaCa2 细胞 PANC-1、CFPAC-1 细胞	p-AMPK↑ p-AMPK↑, p-mTOR、p-S6K↓	P73、P21↑ cleaved-Caspase-3↑, BCL-2↓
异硫氰酸盐类	萝卜硫素 ^[43]	十字花科蔬菜	PANC-1、MIA-PaCa2 细胞	p-AMPK、ROS↑	Nrf2、HO-1↑
萜类	白桦脂酸 ^[45]	白桦树	CSCS 细胞	p-AMPK↑	E-cadherin↑, vimentin↓
醇类	红柳毒苷 ^[46]	香加皮	CFPAC-1、PANC-1 细胞	p-AMPK↑, p-mTOR、p-S6K↓	Bax、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-3↑, Bcl-2↓
邻苯二酚类	儿茶酚 ^[47]	儿茶	PANC-1 细胞	p-AMPK↑	CYR61、CTGF↓

↑-上调/增加; ↓-下调/减少。

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

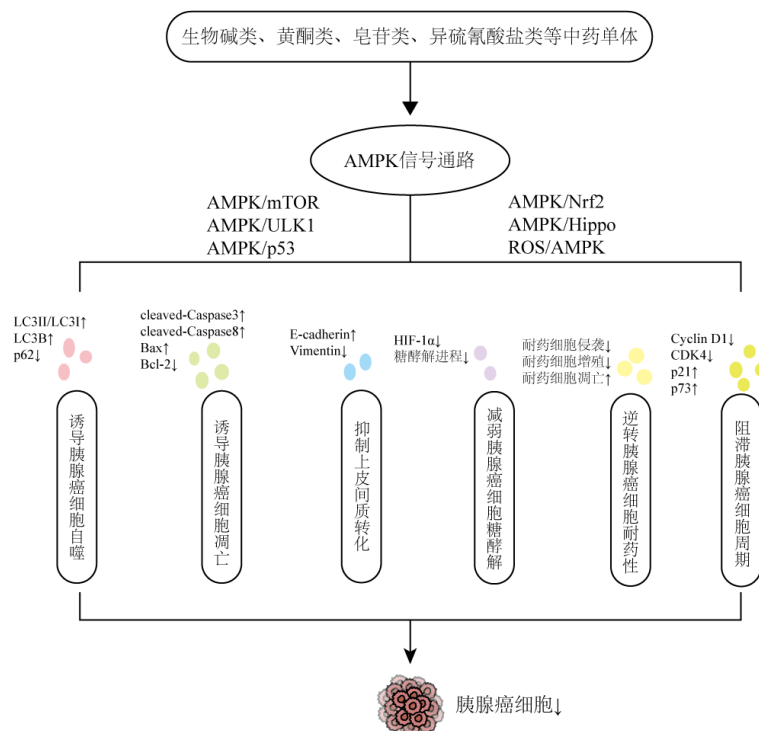


图 1 中药活性成分调控 AMPK 信号通路抗胰腺癌的作用机制

Fig. 1 Mechanism of active ingredients from traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway against pancreatic cancer

4 结语与展望

AMPK 信号通路在胰腺癌的发生与发展中扮演关键角色，已成为靶向治疗的重要研究对象^[48]。近年来，多项研究证实，中药单体可通过调控该通路显著抑制胰腺癌进展。进一步机制研究显示，AMPK 并非独立发挥作用，而是与 mTOR、Hippo、ULK1、p53 等通路交叉协同作用，共同构成胰腺癌细胞中复杂的信号网络。在作用机制上，黄酮类、生物碱类、多酚类、皂苷类等中药活性成分能够多靶点、多途径调控 AMPK 及其关联通路，从而诱导细胞自噬与凋亡、抑制糖酵解、逆转化疗耐药、触发铁死亡、阻滞 EMT 及肿瘤血管生成，全面抑制胰腺癌增殖与转移，显示出良好的治疗潜力。

然而，目前中药单体在抗胰腺癌研究领域仍存在明显局限：（1）现有研究多集中于自噬与凋亡机制，对铁死亡、免疫微环境重塑等新型程序性死亡及微调控机制探索尚浅，关键靶点与通路交互网络尚未系统阐明；（2）黄酮、生物碱类研究较多，但酚胺类、邻苯二酚类、酚类等类别成分抗胰腺癌作用及机制挖掘不足，大量活性成分潜力未被发掘；（3）中药提取工艺仍面临成分复杂、提取率低、杂质多等问题，严重影响有效成分富集与制剂质量控

制，阻碍后续应用；（4）绝大多数研究仍处于细胞与动物实验阶段，缺乏大样本、多中心临床试验支持，临床应用安全性及有效性有待进一步验证。因此，未来应从以下 3 个方面深化研究：在机制层面，整合多组学技术、CRISPR 基因编辑及磷酸化蛋白质组学等手段，系统解析中药单体调控程序性死亡（如铁死亡）及通路交叉网络的分子机制，加强中药复方的网络药理学研究与多靶点协同机制阐释；在成分提取与质控方面，引入超临界萃取、高速逆流色谱等先进技术提升提取纯度与效率，建立基于液质联用（HPLC-MS）的质量控制体系，保障产品稳定性与可靠性；在临床转化方面，推进大规模、多中心临床试验与真实世界研究，加快有效中药单体及复方制剂的临床转化与应用，最终推动中药在抗胰腺癌领域的现代化与国际化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9694.
- [2] Stoop T F, Javed A A, Oba A, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182-1202.
- [3] 赵佳琪, 杨雪, 刘馨泽, 等. 中药活性成分对胰腺癌治

- 疗现状及研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2026, 28(2): 176-181.
- Zhao J Q, Yang X, Liu X Z, et al. Current status and research progress on the treatment of pancreatic cancer by active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2026, 28(2): 176-181.
- [4] Xu X, Fang Y, Nowsheen S, et al. Regulation of AMPK activation by extracellular matrix stiffness in pancreatic cancer [J]. Genes Dis, 2023, 11(3): 101035.
- [5] Yan Y, Zhou X E, Xu H E, et al. Structure and physiological regulation of AMPK [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3534.
- [6] Trefts E, Shaw R J. AMPK: Restoring metabolic homeostasis over space and time [J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3677-3690.
- [7] Hsu C C, Peng D N, Cai Z, et al. AMPK signaling and its targeting in cancer progression and treatment [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 32: 52-68.
- [8] Jeon S M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases [J]. Exp Mol Med, 2016, 48(7): e245.
- [9] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [10] 吕瑞龙, 窦芬瑜, 柴梦娜, 等. 中药调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 3005-3013.
- Lyu R L, Dou F Y, Chai M N, et al. Research progress on antitumor mechanism of mitophagy regulated by traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2025, 56(8): 3005-3013.
- [11] Wang Y Y, Qin C, Yang G, et al. The role of autophagy in pancreatic cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2021, 1876(2): 188592.
- [12] Mihaylova M M, Shaw R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(9): 1016-1023.
- [13] Krishan S, Sahni S, Leck L Y W, et al. Regulation of autophagy and apoptosis by Dp44mT-mediated activation of AMPK in pancreatic cancer cells [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2020, 1866(5): 165657.
- [14] Moyer A, Tanaka K, Cheng E H. Apoptosis in Cancer Biology and Therapy. Annu Rev Pathol, 2025, 20(1): 303-328.
- [15] Neesse A, Gress T M, Michl P. Therapeutic targeting of apoptotic pathways: Novel aspects in pancreatic cancer [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(11): 2273-2282.
- [16] Shimada T, Yabuki Y, Noguchi T, et al. The distinct roles of LKB1 and AMPK in p53-dependent apoptosis induced by cisplatin [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 10064.
- [17] Huang B Q, Cheng X X, Wang D, et al. Adiponectin promotes pancreatic cancer progression by inhibiting apoptosis via the activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α signaling [J]. Oncotarget, 2014, 5(13): 4732-4745.
- [18] Huang Y H, Hong W Q, Wei X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129.
- [19] Chen K, Qian W, Li J, et al. Loss of AMPK activation promotes the invasion and metastasis of pancreatic cancer through an HSF1-dependent pathway [J]. Mol Oncol, 2017, 11(10): 1475-1492.
- [20] Wang X, Song Z, Chen F, et al. AMPK-related kinase 5 (ARK5) enhances gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma by inducing epithelial-mesenchymal transition [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12): 4095-4106.
- [21] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. A view on drug resistance in cancer [J]. Nature, 2019, 575(7782): 299-309.
- [22] Liu C, Zhou X, Ju H J, et al. Inhibition of pyruvate carboxylase reverses metformin resistance by activating AMPK in pancreatic cancer [J]. Life Sci, 2023, 327: 121817.
- [23] Glaviano A, Singh S K, Lee E H C, et al. Cell cycle dysregulation in cancer [J]. Pharmacol Rev, 2025, 77(2): 100030.
- [24] Nacusi L P, Sheaff R J. Deregulation of cell cycle machinery in pancreatic cancer [J]. Pancreatol, 2007, 7(4): 373-377.
- [25] Xu Q, Wu N, Li X Q, et al. Inhibition of PTP1B blocks pancreatic cancer progression by targeting the PKM2/AMPK/mTORC1 pathway [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 874.
- [26] Wang C, Huang B J, Sun L X, et al. MK8722, an AMPK activator, inhibiting carcinoma proliferation, invasion and migration in human pancreatic cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112325.
- [27] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind J H. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: Progress and prospects [J]. Mol Cancer, 2013, 12(1): 152.
- [28] Chelakkot C, Chelakkot V S, Shin Y, et al. Modulating glycolysis to improve cancer therapy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2606.
- [29] Shahrokhi Nejad S, Razi S, Rezaei N. The role of AMPK in pancreatic cancer: From carcinogenesis to treatment [J]. Clin Transl Oncol, 2025, 27(1): 70-82.
- [30] Chen W Y, Huang F T, Huang J, et al. SLC45A4 promotes glycolysis and prevents AMPK/ULK1-induced autophagy

- in TP53 mutant pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Gene Med*, 2021, 23(9): e3364.
- [31] Xia J F, Chen J L, Zhang Z M, et al. A map describing the association between effective components of traditional Chinese medicine and signaling pathways in cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(4): 139-153.
- [32] Song C F, Hu Y H, Mang Z G, et al. Hernandezine induces autophagic cell death in human pancreatic cancer cells via activation of the ROS/AMPK signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 865-876.
- [33] Song J L, Xu J B, Guo J H, et al. The enhancement of Tetrandrine to gemcitabine-resistant PANC-1 cytochemical sensitivity involves the promotion of PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis and AMPK-regulated autophagy [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(6): 151769.
- [34] Liu M M, Yang Y J, Kang W L, et al. Berberine inhibits pancreatic intraepithelial neoplasia by inhibiting glycolysis via the adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 915: 174680.
- [35] Zhou L, Wang Q Y, Zhang H, et al. YAP inhibition by nuciferine via AMPK-mediated downregulation of HMGR sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 620.
- [36] Wan Q, Ren Q, Qiao S Y, et al. Therapeutic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine in pancreatic cancer treatment [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1477140.
- [37] Limbach K E, Wen W, Xing Q H, et al. Baicalein activates 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, inhibits the mammalian target of rapamycin, and exhibits antiproliferative effects in pancreatic neuroendocrine tumors *in vitro* and *in vivo* [J]. *Surgery*, 2023, 173(1): 12-18.
- [38] Warkad M S, Kim C H, Kang B G, et al. Metformin-induced ROS upregulation as amplified by apigenin causes profound anticancer activity while sparing normal cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 14002.
- [39] Park T H, Kim H S. Eupatilin suppresses pancreatic cancer cells via glucose uptake inhibition, AMPK activation, and cell cycle arrest [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(1): 483-491.
- [40] Rao A V, Sung M K. Saponins as anticarcinogens [J]. *J Nutr*, 1995, 125: 717S-724S.
- [41] Xie G Y, Tong F Y, Xu M L, et al. DT-13 inhibits the proliferation of pancreatic cancer by inducing apoptosis via AMPK-mTOR signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 695: 149451.
- [42] Bianchini F, Vainio H. Isothiocyanates in cancer prevention [J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36(3/4): 655-667.
- [43] Chen X, Jiang Z D, Zhou C C, et al. Activation of Nrf2 by sulforaphane inhibits high glucose-induced progression of pancreatic cancer via AMPK dependent signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1201-1215.
- [44] Gao Y, Chen S Y, Sun J Y, 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.
- [45] Sun L, Cao J, Chen K, et al. Betulinic acid inhibits stemness and EMT of pancreatic cancer cells via activation of AMPK signaling [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 98-110.
- [46] Zhang H W, Wang Y Q, Zhang Y, et al. Periplocin induces apoptosis of pancreatic cancer cells through autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8055004.
- [47] Moon J, Ediriweera M, Ryu J, et al. Catechol enhances chemo-and radio-sensitivity by targeting AMPK/Hippo signaling in pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3): 1133-1141.
- [48] 马祯慧, 李洪霖, 李娜娜, 等. 中药调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(7): 1992-2003.
- Ma Z H, Li H L, Li N N, et al. Research progress on traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway against gastrointestinal tumors [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(7): 1992-2003.

[责任编辑 刘东博]