

雷公藤甲素治疗胰腺癌的研究进展

赵文文¹, 郭晓琦², 朱缓缓¹, 曾华辉³, 武香香^{3*}

1. 河南中医药大学 药学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学 医学院, 河南 郑州 450046

3. 河南中医药大学 中医药科学院, 河南 郑州 450046

摘要: 胰腺癌是一种消化道常见恶性肿瘤之一, 预后差, 诊断期较晚。雷公藤甲素是雷公藤中有效成分之一, 具有显著的药理活性。雷公藤甲素可通过抑制细胞周期和增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、调节肿瘤血管生成、协同其他药物抗耐药、抑制热休克蛋白相关基因、诱导自噬等多种途径治疗胰腺癌。总结了雷公藤甲素治疗胰腺癌的药理作用及其作用机制的研究进展, 为雷公藤甲素成为胰腺癌治疗的候选药物提供依据。

关键词: 雷公藤甲素; 胰腺癌; 细胞凋亡; 细胞迁移; 细胞侵袭; 肿瘤血管生成; 抗耐药; 热休克蛋白; 自噬

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1631-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.043

Research progress of triptolide in treatment of pancreatic cancer

ZHAO Wenwen¹, GUO Xiaoqi², ZHU Huanhuan¹, ZENG Huahui³, WU Xiangxiang³

1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of digestive tract, with poor prognosis and late diagnosis. Triptolide is one of the effective ingredients in *Tripterygii Radix et Rhizoma*, with significant pharmacological activity. Triptolide can treat pancreatic cancer by inhibiting cell cycle and proliferation, inducing apoptosis, inhibiting cell migration and invasion, regulating tumor angiogenesis, cooperating with other drugs to resist drug resistance, inhibiting heat shock protein related genes, inducing autophagy. This article summarized the pharmacological action and mechanism of triptolide in treatment of pancreatic cancer, providing a basis for triptolide to become a candidate drug for the treatment of pancreatic cancer.

Key words: triptolide; pancreatic cancer; cell apoptosis; cell migration; cell invasion; tumor angiogenesis; resist drug resistance; heat shock protein; autophagy

胰腺癌是一种消化道常见恶性肿瘤之一^[1], 目前已经确定了与胰腺癌相关的某些危险因素, 如吸烟、糖尿病、饮食因素、胰腺炎等^[2-3], 另外一些异常的表观遗传修饰如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 RNA 修饰也会促进胰腺癌的发生、发展^[4-5]。由于胰腺癌常在晚期被诊断, 几乎 90% 的病例已经扩散到胰腺以外的部位。因此, 只有 15%~20% 的胰腺癌可以在诊断时进行手术切除^[6], 但术后预后性非常差, 5 年生存率仅为 10%^[7]。胰腺癌预后差, 诊断期较晚, 早期诊断胰腺癌的检测也是一个迫切需要

解决的临床问题^[8]。雷公藤甲素是雷公藤中有效成分之一, 近年来引起了广泛关注^[9]。雷公藤甲素是从雷公藤中提取分离的一种二萜三环氧化物, 分子式为 C₂₀H₂₄O₆, 不溶于水, 溶于甲醇、二甲基亚等有机溶剂^[10]。雷公藤甲素具有显著的药理活性, 包括抗风湿、抗炎、抗骨质疏松等作用^[9], 近年来在抗肿瘤方面崭露头角^[11-12]。雷公藤甲素可通过抑制细胞周期和增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、调节肿瘤血管生成、协同其他药物抗耐药、抑制热休克蛋白相关基因、诱导自噬多种途径治疗

收稿日期: 2024-03-05

基金项目: 河南省自然科学基金优秀青年基金项目 (212300410057); 河南省科技研发计划联合基金项目 (222301420060)

作者简介: 赵文文, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制备工艺与技术。E-mail: 1744216684@qq.com

*通信作者: 武香香, 女, 教授, 博士, 从事药物晶型研究、功能载药材料的合成与应用。E-mail: wuxx-415@126.com

胰腺癌。因此本文总结了雷公藤甲素治疗胰腺癌的药理作用及其作用机制的研究进展,为雷公藤甲素成为胰腺癌治疗的候选药物提供依据。

1 抑制细胞周期和增殖

Modi 等^[13]研究表明,低剂量雷公藤甲素联合使用紫杉醇能显著降低各种胰腺癌细胞系的细胞活力,25 nmol/L 雷公藤甲素联合 8~10 nmol/L 紫杉醇对 S2-103、S2-VP10 和 PANC-1 胰腺癌细胞株作用 72 h 后,细胞死亡的协同指数分别为 0.24、0.18、0.32;当雷公藤甲素联合紫杉醇处理 48 h 后,细胞发生凋亡显著,增加了 5~15 倍的细胞凋亡,并可协同紫杉醇显著增加 M 期细胞周期停滞。Tan 等^[14]在雷公藤甲素脂质体对胰腺癌的治疗中发现,雷公藤甲素脂质体在雷公藤甲素为 60 nmol/L 时,对 Pan02 细胞作用 24 h,可使得细胞释放细胞色素 C,使半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 3 表达降低,激活后的 cleaved Caspase 3 表达增加,同时降低抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、增加促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达,并且诱导更多的活性氧 (ROS) 生成,增强了抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡作用,表现出更好的抑制胰腺癌效果。

2 诱导细胞凋亡

凋亡是细胞的一种重要死亡方式,对于控制肿瘤生长至关重要。雷公藤甲素被发现可诱导胰腺癌细胞凋亡,通过调节凋亡的相关蛋白如 Bcl-2、Caspase 家族蛋白来诱导癌细胞凋亡;诱导细胞凋亡和 DNA 损伤,抑制 DNA 修复相关基因的表达。

Kim 等^[15]研究了雷公藤甲素在各种胰腺癌细胞系中的抗肿瘤作用,测定了雷公藤甲素在 Capan-1、Capan-2、SNU-213、SNU-410、HPAFII 和 Hs766T 6 个胰腺癌细胞活力,结果雷公藤甲素在 Capan-1、Capan-2 和 SNU-213 中的 IC₅₀ 分别为 10、20、9.6 μmol/mL。雷公藤甲素是胰腺细胞系和 KRAS 突变浆细胞样树突状细胞的有效抑制剂,对雷公藤甲素敏感的细胞系和浆细胞样树突状细胞中 Chk2 磷酸化,而对雷公藤甲素不敏感的细胞系和浆细胞样树突状细胞则没有磷酸化。Chk2 磷酸化显示出雷公藤甲素通过诱导肿瘤细胞凋亡具有抗肿瘤作用,因此根据基因表达谱分析通路发现雷公藤甲素在胰腺癌细胞系中的敏感性与整合素介导的 RAS 信号通路有关。

王云检等^[16]建立人胰腺癌细胞 SW1990 的

BALB/c 裸鼠模型,配制雷公藤甲素混悬液 0.5 mg/mL,通过 ig 方式进行给药,每次 0.4 mL,3 d 给药 1 次,连续给药 11 次,结果显示,雷公藤甲素能抑制裸鼠肿瘤组织的生长,其机制可能与抑制胰腺肿瘤组织中 Bcl-2 的激活、促进 Bax 的表达、降低 Bcl-2/Bax 比值、促使 Caspase 9、Caspase 3 激活和诱导胰腺癌移植瘤细胞凋亡有关。

Wang 等^[17]研究发现用雷公藤甲素对胰腺癌 PANC-1 细胞能有效抑制生长,并诱导细胞凋亡,表现为核碎裂和起泡,其诱导的凋亡与 Caspase 3 和 Caspase 8 的激活以及聚 ADP 核糖聚合酶、Bid 的裂解有关,这说明雷公藤甲素可能通过死亡受体和线粒体介导途径启动细胞凋亡来发挥其抗癌作用。

Wang 等^[18]研究雷公藤甲素联合电离辐射治疗人胰腺癌细胞 AsPC-1,当 25 nmol/L 雷公藤甲素与 4 Gy 电离辐射联合作用 48 h 时,可将细胞存活率降低至 21%,而单独使用 4 Gy 电离辐射组的细胞存活率为 33%,单独使用 25 nmol/L 雷公藤甲素组的细胞存活率为 51%;在动物治疗中,采用 0.25 mg/kg 雷公藤甲素联合 10 Gy 电离辐射,2 次/周,连续 4 周,肿瘤组织中 Caspase 3 裂解的 TUNEL 和免疫组织化学结果表明,与单一治疗相比,联合治疗可显著增强细胞凋亡。

3 抑制细胞迁移和侵袭

癌细胞的侵袭和转移是胰腺癌治疗的重要挑战之一。雷公藤甲素可以抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力。雷公藤甲素可以抑制细胞骨架蛋白的重组和胰腺癌细胞侵袭相关基因的表达。Modi 等^[19]评估了雷公藤甲素作为抗间质和抗肿瘤药物在胰腺癌中的作用,结果显示雷公藤水溶性前药 minnelide 显著减少肿瘤基质,降低细胞外基质蛋白、胶原蛋白和透明质酸的表达,有效降低肿瘤相关成纤维细胞活力,改善血管饱和度和药物输送;雷公藤甲素处理产生肿瘤相关成纤维细胞的胰腺星状细胞,导致胰腺星状细胞激活标记物 (如 α-平滑肌肌动蛋白、波形蛋白)、侵袭标志物 (如 N-钙黏素、基质金属蛋白酶)、基质标志物 (如胶原蛋白、纤维连接蛋白) 的表达降低。

4 调节肿瘤血管生成

肿瘤血管的生成是肿瘤细胞转移、生长的关键过程之一。研究发现,雷公藤甲素可以干扰胰腺癌细胞的血管生成能力。雷公藤甲素可以抑制肿瘤血管内皮生长因子 (VEGF) 的产生,并阻断血管生成

信号通路,从而抑制肿瘤血管生成。Ma 等^[20]报道了雷公藤甲素通过下调环氧化酶-2 (COX-2) 和 VEGF 诱导 PANC-1 胰腺癌细胞凋亡和抑制增殖。雷公藤甲素对胰腺癌细胞增殖的抑制作用呈时间和浓度相关性,并在体外降低 COX-2 和 VEGF 的表达。此外,雷公藤甲素 (40 ng/mL) 处理 PANC-1 细胞 24 h,可抑制胰腺癌细胞人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管状形成。雷公藤甲素给药胰腺癌小鼠 0.4 mg/kg, 1 次/d, 给药 30 d 后,可显著降低异种移植物的生长,同时诱导细胞凋亡,抑制血管生成,降低 COX-2 和 VEGF 水平。Ding 等^[21]发现胰腺癌异种移植模型中雷公藤甲素治疗的小鼠体内缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平降低,其直接靶点 VEGF 的表达也受到抑制,肿瘤组织微血管密度随之降低。在 20 ng/mL 雷公藤甲素作用 24 h 后,发现 HIF-1 α 在 SW1990 细胞中的表达受到抑制,且呈剂量相关性。小鼠 ip 雷公藤甲素 0.25 mg/kg, 微阵列分析抗肿瘤潜在机制结果表明 *c-Myc*、*SOX9* 和 *Ets2* 在内的 11 个基因在早期阶段下调。结果提示雷公藤甲素可能通过 *c-Myc* 依赖机制抑制 HIF-1 α , 参与胰腺癌小鼠模型的抗肿瘤作用。

5 协同其他药物抗耐药

耐药性是指药物作用于肿瘤细胞作用产生的耐受性,耐药性一旦产生,会导致药物的化疗作用减弱^[22]。

Chen 等^[23]研究雷公藤甲素对胰腺癌细胞诱导肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的死亡受体途径中发现,TRAIL 治疗包括胰腺癌在内的许多癌症导致癌细胞死亡,但具有耐药性;50 nmol/L 雷公藤甲素联合 1.25 ng/mL TRAIL 可有效诱导胰腺癌细胞死亡。雷公藤甲素增加死亡受体 DR5 水平,降低促存活类 FLICE 样抑制蛋白 (*c-FLIP*),这有利于 Caspase 8 的激活。这种结合进一步引起溶酶体和线粒体膜渗透,导致细胞死亡。该结果提供了雷公藤甲素致敏 TRAIL 耐药细胞的机制。

Borja-Cacho 等^[24]评估了雷公藤甲素联合 TRAIL 对不同细胞凋亡参数的影响,使用 50 nmol/L 雷公藤甲素、1.25 ng/mL TRAIL 或两种药物组合作用于 MIA-PaCa2、PANC-1、S2-013 和 S2-VP10 4 种胰腺癌细胞系 24 h,结果胰腺癌细胞对 TRAIL 治疗有耐药性,雷公藤甲素和 TRAIL 联合治疗显著降低了所有细胞系的细胞活力,由于 Caspase 3、Caspase 9 的激活,凋亡细胞死亡增加。提示胰腺癌

对抗死亡受体治疗具有高度耐药性,但 TRAIL 联合雷公藤甲素可有效诱导胰腺癌细胞凋亡。

Yang 等^[25]在雷公藤甲素与羟基喜树碱协同对胰腺癌细胞株 PANC-1 的体外细胞毒性中发现,50 ng/mL 雷公藤甲素与 2 g/mL 羟基喜树碱联合使用 24 h 时,联合治疗的敏感性高于雷公藤甲素或羟基喜树碱单独治疗,并且激活 Caspase 9/Caspase 3 和抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路,可能有助于这种联合协同治疗的细胞毒性作用,该结果为雷公藤甲素和羟基喜树碱联合化疗治疗胰腺癌的临床应用提供了证据。

6 抑制热休克蛋白 (HSP) 相关基因

HSP 是指自然界生物中广泛存在的一类热应激蛋白质,当有机体处于高温时,会产生热激发的此种蛋白,可用来保护机体自身抵御外界变化,使细胞产生耐热性,产生抵御治疗产生的损伤、降低治疗的效果等^[26]。

Liu 等^[27]研究发现 50 μ mol/L 雷公藤甲素联合 100 μ mol/L 青蒿琥酯作用于 PANC-1、CFPAC-1 细胞 24 h 后,Caspase 3、Caspase 9 活性显著增加,诱导的 HSP20、HSP27 表达下降,这可能是协同导致胰腺癌细胞凋亡的重要机制。在裸鼠异种肿瘤模型中,ip 50、100 μ g/kg 雷公藤甲素联合 50、100 mg/kg 青蒿琥酯,连续 2 周,可抑制胰腺癌细胞株生长,诱导细胞凋亡,并伴有 HSP20、HSP27 的表达,还可抑制肿瘤生长,提示在协同作用中起到重要作用。可见雷公藤甲素与低浓度青蒿琥酯联用对胰腺癌细胞具有协同增效抗肿瘤作用,具有潜在的临床应用价值。

Banerjee 等^[28]研究了雷公藤甲素诱导的转录因子 Sp1 的 O-GlcNAc 修饰介导的胰腺癌细胞死亡,通过 25~200 nmol/L 雷公藤甲素作用于 S2-013、S2-VP10 细胞系,结果雷公藤甲素诱导的 HSP70 表达下调与转录因子 Sp1 糖基化的降低有关。雷公藤甲素抑制 Sp1 的糖基化,抑制己糖胺生物合成途径,特别是 O-GlcNAc 转移酶。抑制 O-GlcNAc 转移酶可阻止 Sp1 的核定位,并影响其 DNA 结合活性,反过来又下调 NF- κ B 等促生存通路,导致 HSF1、HSP70 的抑制,最终导致细胞死亡。

Sangwan 等^[29]研究了雷公藤甲素在免疫功能动物原发肿瘤 (Kras、Trp53、Pdx1-Cre [KPC]) 和邻近肝转移细胞系中诱导细胞死亡的能力。与其他胰腺癌细胞系相比,这两种细胞系的肿瘤形成能力更

强,并表现出活化 B 细胞途径的核因子 κ -轻链增强子的组成性激活。雷公藤甲素在两种细胞系中均可诱导凋亡细胞死亡,其证据包括细胞活力降低、Caspase 3、Caspase 7 活性升高、膜联蛋白 V 阳性和末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 镍端标记阳性。此外,雷公藤甲素降低了 HSP70 及其转录因子 HSF1 和抗凋亡蛋白 Bcl-xL、Bcl-2、Mcl-1 的水平,这些蛋白在胰腺癌中被认为是上调的。

Phillips 等^[30]研究胰腺癌原位模型中雷公藤甲素对胰腺癌生长和局部肿瘤扩散的影响,表明胰腺癌细胞中 HSP70 水平的升高赋予细胞凋亡抗性,抑制 HSP70 可诱导细胞凋亡。通过评估胰腺癌细胞的活力和凋亡来研究雷公藤甲素对胰腺癌细胞的影响,胰腺癌在体内的生长和局部侵袭,以及胰腺癌细胞中 HSP70 水平。用 50~200 nmol/L 雷公藤甲素孵育 PANC-1、MiaPaCa-2 胰腺癌细胞 12、24 h 可显著降低细胞活力,但对正常胰腺导管细胞活力无影响。雷公藤甲素在两种细胞系中诱导细胞凋亡,并降低 HSP70 mRNA 和蛋白的水平。结果表明雷公藤甲素在体外和体内通过诱导细胞凋亡导致胰腺癌细胞死亡,其作用机制是通过抑制 HSP70 介导的。

7 诱导自噬

自噬是依赖于溶酶体对自身细胞的蛋白和细胞器进行降解的一种生物变化过程^[31]。在缺氧的肿瘤环境中,自噬活性的增加可使细胞在应急因素下存活,但自噬过度可使细胞产生代谢紊乱、细胞降解,从而导致细胞死亡,因此有研究表明胰腺癌的治疗与其细胞自噬相关^[32]。

Mujumdar 等^[33]研究了雷公藤甲素激活未折叠的蛋白质反应 (UPR) 对胰腺癌细胞产生的慢性内质网 (ER) 应激,结果表明雷公藤甲素通过激活 pkr 样 ER 激酶-真核起始因子 2 α 轴和 UPR 的肌醇需要酶 1 α -x-box 结合蛋白 1 轴诱导 UPR,导致胰腺癌的慢性 ER 应激。作为内质网应激的主要调节因子之一,葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 被雷公藤甲素下调,导致 MIA PaCa-2 细胞凋亡和 S2-VP10 细胞自噬。使肿瘤细胞逃避细胞应激,并促进不受阻碍的增殖的机制之一是 ER 应激反应。内质网正常功能的干扰导致进化上保守的细胞应激反应,即 UPR。UPR 最初补偿损伤,但如果内质网功能障碍严重或延长,它最终会引发细胞死亡。

Mujumdar 等^[34]对胰腺癌的自噬机制的研究表

明,雷公藤甲素通过两种不同的途径杀死多种类型的胰腺癌细胞;它在一些细胞系中诱导 Caspase 依赖性凋亡死亡,并在其他测试的细胞系中通过 Caspase 非依赖性自噬途径诱导死亡。雷公藤甲素诱导的自噬需要自噬特异性基因 *atg5* 或 *beclin1*,其通过抑制凋亡途径导致细胞死亡,而自噬和细胞凋亡的抑制可挽救雷公藤甲素介导的细胞死亡。

Mujumdar 等^[35]在雷公藤甲素杀死胰腺癌细胞的机制研究中发现,雷公藤甲素可导致胰腺癌细胞死亡,但诱导机制各不相同。雷公藤甲素诱导 MiaPaCa-2、Capan-1 和 BxPC-3 胰腺癌细胞系凋亡产生细胞死亡,诱导 S2-013、S2-VP10 和 Hs766T 胰腺癌细胞系自噬产生细胞死亡。雷公藤甲素诱导的自噬具有促死亡作用,需要自噬特异性基因 *atg5* 或 *beclin1*,并与蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物 Rapamycin/p70S6K 通路靶蛋白失活和细胞外信号相关激酶 (ERK) 1/2 通路上调有关。抑制 S2-013、S2-VP10 细胞的自噬可通过凋亡途径导致细胞死亡,而抑制自噬和凋亡均可挽救细胞死亡。结果表明雷公藤甲素通过 2 种不同的途径杀死胰腺癌细胞,在 MiaPaCa-2、Capan-1 和 BxPC-3 中诱导 Caspase 依赖性凋亡,并在转移细胞系 S2-013、S2-VP10 和 Hs766T 中诱导 Caspase 非依赖性自噬死亡,从而使雷公藤甲素成为一种治疗广泛胰腺癌的、有吸引力的化疗药物。

8 结语

雷公藤甲素可通过多种途径达到抑制胰腺癌细胞的生长、自噬、凋亡、迁移和侵袭能力^[36],同时还可以调节肿瘤血管生成和干扰热休克蛋白的表达。这些研究表明,雷公藤甲素对胰腺癌有潜在的治疗效果,为雷公藤甲素成为胰腺癌治疗的候选药物提供了依据。雷公藤甲素虽然具有良好的抗肿瘤治疗效果,但其对生殖系统的毒性、肝肾的毒性,在一定程度上制约了其临床发展,因此需要对雷公藤甲素结构的修饰和优化^[37],进行制剂减毒研究是国内外研发重点之一。目前还需要对雷公藤甲素进行进一步的探索,以全面了解雷公藤甲素的抗肿瘤机制及其在临床应用中的潜力,为其在临床合理应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Del Chiaro M, Sugawara T, Karam S D, et al. Advances in the management of pancreatic cancer [J]. *BMJ*, 2023, 383:

- e073995.
- [2] Gallagher E J, LeRoith D. Obesity and diabetes: The increased risk of cancer and cancer-related mortality [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 727-748.
- [3] Kichler A, Jang S. Chronic pancreatitis: Epidemiology, diagnosis, and management updates [J]. *Drugs*, 2020, 80(12): 1155-1168.
- [4] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors [J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1): 10-27.
- [5] 赵思涵, 郑健. 胰腺癌病因及发病机制研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(3): 253-263.
- [6] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607-620.
- [7] Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(1): 11-26.
- [8] Singhi A D, Wood L D. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 457-468.
- [9] Tong L, Zhao Q, Datan E, et al. Triptolide: Reflections on two decades of research and prospects for the future [J]. *Nat Prod Rep*, 2021, 38(4): 843-860.
- [10] 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2655-2658.
- [11] Noel P, Von Hoff D D, Saluja A K, et al. Triptolide and its derivatives as cancer therapies [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(5): 327-341.
- [12] 石金凤, 罗尧尧, 李佳鑫, 等. 雷公藤甲素单用及联合用药抗肿瘤的作用及机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3391-3398.
- [13] Modi S, Giri B, Gupta V K, et al. Minnelide synergizes with conventional chemotherapy by targeting both cancer and associated stroma components in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2022, 537: 215591.
- [14] Tan X, Zhu X, Xu D, et al. A mitochondria-targeted nano-platform for pancreatic cancer therapy [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 951434.
- [15] Kim S T, Kim S Y, Lee J, et al. Triptolide as a novel agent in pancreatic cancer: The validation using patient derived pancreatic tumor cell line [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1103.
- [16] 王云检, 张珉, 蒙博, 等. 雷公藤甲素对裸鼠胰腺癌皮下移植瘤生长的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(2): 234-238.
- [17] Wang X, Matta R, Shen G, et al. Mechanism of triptolide-induced apoptosis: Effect on caspase activation and Bid cleavage and essentiality of the hydroxyl group of triptolide [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(5): 405-415.
- [18] Wang W, Yang S, Su Y, et al. Enhanced antitumor effect of combined triptolide and ionizing radiation [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4891-4899.
- [19] Modi S, Giri B, George J, et al. Cancer-stromal cross talk augments pancreatic cancer growth that is effectively inhibited by triptolide [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 223(4): e44-e.
- [20] Ma J X, Sun Y L, Wang Y Q, et al. Triptolide induces apoptosis and inhibits the growth and angiogenesis of human pancreatic cancer cells by downregulating COX-2 and VEGF [J]. *Oncol Res*, 2013, 20(8): 359-368.
- [21] Ding X, Zhou X, Jiang B, et al. Triptolide suppresses proliferation, hypoxia-inducible factor-1 α and c-Myc expression in pancreatic cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4508-4513.
- [22] 陈莞沁, 关秋彤, 黄晓娴, 等. 胰腺癌耐药性机制的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(3): 454-458.
- [23] Chen Z, Sangwan V, Banerjee S, et al. Triptolide sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced activation of the death receptor pathway [J]. *Cancer Lett*, 2014, 348(1-2): 156-166.
- [24] Borja-Cacho D, Yokoyama Y, Chugh R K, et al. TRAIL and triptolide: An effective combination that induces apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(2): 252-260.
- [25] Yang S W, Wang W, Xie X Y, et al. In vitro synergistic cytotoxic effect of triptolide combined with hydroxycamptothecin on pancreatic cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(1): 121-134.
- [26] Zhu J, Zhang Y, Zhang A, et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27136.
- [27] Liu Y, Cui Y F. Synergism of cytotoxicity effects of triptolide and artesunate combination treatment in pancreatic cancer cell lines [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5243-5248.
- [28] Banerjee S, Sangwan V, McGinn O, et al. Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by O-GlcNAc modification of transcription factor Sp1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47): 33927-33938.
- [29] Sangwan V, Banerjee S, Jensen K M, et al. Primary and liver metastasis-derived cell lines from KrasG12D; Trp53R172H; Pdx-1 Cre animals undergo apoptosis in response to triptolide [J]. *Pancreas*, 2015, 44(4): 583-589.
- [30] Phillips P A, Dudeja V, McCarroll J A, et al. Triptolide

- induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9407-9416.
- [31] Pereira S P, Oldfield L, Ney A, *et al*. Early detection of pancreatic cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(7): 698-710.
- [32] 苏泽莹, 刘倩, 曾显容, 等. 与胰腺癌免疫预后相关的自噬相关基因预测 [J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(2): 90-99.
- [33] Mujumdar N, Banerjee S, Chen Z, *et al*. Triptolide activates unfolded protein response leading to chronic ER stress in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(11): G1011-20.
- [34] Mujumdar N, Saluja A K. Autophagy in pancreatic cancer: An emerging mechanism of cell death [J]. *Autophagy*, 2010, 6(7): 997-998.
- [35] Mujumdar N, Mackenzie T N, Dudeja V, *et al*. Triptolide induces cell death in pancreatic cancer cells by apoptotic and autophagic pathways [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 598-608.
- [36] Yan P, Sun X. Triptolide: A new star for treating human malignancies [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S271-s5.
- [37] Gao J, Zhang Y, Liu X, *et al*. Triptolide: Pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives [J]. *Theranostics*, 2021, 11(15): 7199-7221.

【责任编辑 解学星】