

• 综述 •

吉西他滨联合用药治疗胰腺癌增敏作用机制研究进展

刘梦琪¹, 邓建斌¹, 雷东杰¹, 潘光玉², 唐松云^{1*}, 谢伟全^{1*}

1. 桂林医学院 药学院, 广西 桂林 541199

2. 桂林医学院 智能医学与生物技术学院, 广西 桂林 541199

摘要: 胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤, 以吉西他滨为主的药物治疗目前依旧是胰腺癌患者的必要选择, 但耐药性大大限制了其效用。吉西他滨与其他药物联合使用可以抑制核糖核苷酸还原酶的表达和活性、上调脱氧胞苷激酶的表达或增大脱氧胞苷激酶与胞苷脱氨酶的比值, 影响细胞周期, 促进 DNA 损伤或抑制其修复, 抑制核因子- κ B、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B、信号转导和转录激活因子、核因子 E2 相关因子 2 信号通路, 激活细胞自噬途径, 影响上皮-间充质转化以增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。综述了吉西他滨联合使用其他药物增加敏感性的机制, 以期为其临床应用提供参考。

关键词: 吉西他滨; 胰腺癌; 核糖核苷酸还原酶; 脱氧胞苷激酶; 细胞周期; 细胞自噬; 上皮-间充质转化; 增敏

中图分类号: R969.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)09 - 2424 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.038

Research progress on sensitization mechanism of gemcitabine combined with other drugs in treatment of pancreatic cancer

LIU Mengqi¹, DENG Jianbin¹, LEI Dongjie¹, PAN Guangyu², TANG Songyun¹, XIE Weiquan¹

1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China

2. Institute Intelligent Medicine and Biotechnology, Guilin Medical University, Guilin 541199, China

Abstract: Pancreatic cancer is a common malignant tumor in the digestive tract. Gemcitabine based drug therapy is still a necessary choice for patients with pancreatic cancer, but drug resistance greatly limits its effectiveness. Gemcitabine combined with other drugs can inhibit the expression and activity of ribonucleotide reductase, up-regulate the expression of deoxycytidine kinase or increase the ratio of deoxycytidine kinase to cytidine deaminase, affect cell cycle, promote DNA damage or inhibit its repair, inhibit NF- κ B, PI3K/Akt, STAT, and Nrf2 signal pathway, activate the cell autophagy pathway, and affect epithelial mesenchymal transformation (EMT) to increase the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine. This article reviews the mechanism of gemcitabine combined with other drugs to increase sensitivity, in order to provide reference for its clinical application.

Key words: gemcitabine; pancreatic cancer; ribonucleotide reductase; deoxycytidine kinase; cell cycle; cell autophagy; EMT; sensitization

胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤, 也是当今最致命的癌症之一。胰腺癌的发病过程隐匿, 病程发展迅速, 由于缺乏有效的筛查手段, 其预防和早期诊断非常困难^[1]。虽然手术切除可能是治愈胰腺癌的唯一方式^[2], 但是只有 15%~20% 的胰腺癌患者在诊断时符合手术条件^[3], 即使适合手术的病例中, 大多数患者在 2 年内出现复发现象^[4]。以吉西他滨

为主的药物治疗目前依旧是胰腺癌患者的必要选择, 被视为是胰腺癌化疗的金标准, 广泛用于胰腺癌的治疗^[5]。吉西他滨通过核苷转运蛋白被有效地转运至体内, 然后在脱氧胞苷激酶的作用下被磷酸化成吉西他滨一磷酸盐, 接着经过细胞内部一系列复杂的代谢过程进一步转化为吉西他滨二磷酸盐、三磷酸盐。这些活性代谢产物能够精准地插入 DNA

收稿日期: 2024-05-07

基金项目: 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2023KY0530); 广西科技计划项目青年创新人才科研专项 (桂科 AD20238051)

作者简介: 刘梦琪, 女, 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物作用机制。E-mail: 630088427@qq.com

*通信作者: 谢伟全, 男, 副教授, 博士, 主要研究方向为抗肿瘤药物作用机制。E-mail: weiquanxie@163.com

唐松云, 女, 主管中药师, 硕士, 主要研究方向为抗肿瘤药物作用机制。E-mail: jennytang55@163.com

链中,进而引发 DNA 损伤,最终造成胰腺癌细胞死亡,从而发挥治疗胰腺癌的作用^[6]。然而,在临床使用的过程中,吉西他滨的耐药性大大限制了其效用^[7-8]。吉西他滨与其他药物联合使用可以抑制核糖核苷酸还原酶的表达和活性、上调脱氧胞苷激酶的表达或增大脱氧胞苷激酶与胞苷脱氨酶的比值,影响细胞周期,促进 DNA 损伤或抑制其修复,抑制核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、信号转导和转录激活因子 (STAT)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路,激活细胞自噬途径,影响上皮-间充质转化 (EMT) 以增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。本文综述了吉西他滨联合使用其他药物增加敏感性的机制,以期为其临床应用提供参考。

1 抑制核糖核苷酸还原酶的表达和活性

核糖核苷酸还原酶是 DNA 合成中非常重要的酶,由 RRM1 和 RRM2 两个亚基组成^[9]。在 Duxbury 等^[10]研究发现使用 10 μ mol/L Src 酪氨酸激酶抑制剂 PP2 可以增加吉西他滨对所有天然胰腺癌细胞系的敏感性,此外,在 PANC1GemRes 细胞系中可以将吉西他滨的半数抑制浓度 (IC₅₀) 从 10 μ mol/L 降至 (6 $\pm$ 1) nmol/L。这可能与 PP2 增强吉西他滨诱导半胱天冬酶介导细胞凋亡、降低核糖核苷酸还原酶亚单位 M2 (RRM2) 调节转录因子 E2F 转录因子 1 (E2F1) 的活性抑制 RRM2 表达有关。总之,与吉西他滨联合使用对抑制胰腺癌的生长、转移是有益的。Xia 等^[11]评价藤黄酸对胰腺癌细胞活力、周期和凋亡的影响,发现它可以通过抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) /E2F1/RRM2) 信号通路来增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,且对胰腺癌细胞的作用呈时间和剂量相关性。Mitsuno 等^[12]研究发现 100 μ mol/L 曲尼司特联合 1 μ mol/L 吉西他滨对胰腺癌细胞系 KP4 的生长抑制作用比单用吉西他滨强 12.7 倍,提示联合用药可以明显增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,并且通过 Western blotting 实验观察到曲尼司特处理组中 RRM1 的水平显著降低,且降低程度呈剂量相关性,可见抑制 RRM1 的表达可以增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。Liu 等^[13]研究发现,使用 siRNA 沉默 TRPM8 可以显著降低 RRM1 的水平,并增强吉西他滨对胰腺癌细胞的作用,表明 TRPM8 可影响胰腺癌对吉西他滨的抗性。将不同浓度地拉罗司和吉西他滨与胰腺癌细胞系 BxPC-3、PanC-1 孵育 72 h,发现 20 nmol/L

吉西他滨联合 20 μ mol/L 地拉罗司处理抗增殖活性明显高于吉西他滨单药处理组,这可能是铁螯合剂地拉罗司通过抑制核糖核苷酸还原酶的活性表现出与吉西他滨组合具有明显的抗胰腺癌活性^[14]。

2 上调脱氧胞苷激酶的表达或增大脱氧胞苷激酶与胞苷脱氨酶的比值

脱氧胞苷激酶是吉西他滨发挥作用的关键酶。研究表明,在某些情况下,RNA 结合蛋白 HUR 的过表达能大大增加胰腺癌细胞对吉西他滨治疗敏感性,这是因为吉西他滨刺激肿瘤细胞使 HUR 出核,使脱氧胞苷激酶的表达上调,促进了吉西他滨代谢物的生成,从而增强了吉西他滨的抗胰腺癌作用^[15]。Giovannetti 等^[16]研究发现,新型神经酰胺类似物 AL6 与吉西他滨联合使用可以通过提高激活脱氧胞苷激酶与胞苷脱氨酶基因表达之间的比率来协同增强吉西他滨在胰腺癌细胞中的活性。

3 影响细胞周期

吉西他滨可以通过诱导细胞周期阻滞、抑制细胞增殖和改变细胞周期分布来延长其作用时间,从而达到抗肿瘤的效果。Park 等^[17]采用反义核苷酸技术抑制 *miR-21*、*miR-221* 基因,导致 PTEN、RECK、p27kip1 表达增加,使细胞周期停滞于 G₁ 期,从而增强吉西他滨在胰腺癌治疗中的作用。阿司匹林能显著增加吉西他滨对胰腺癌细胞的凋亡作用,这可能的原因是阿司匹林可以抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 的激活,导致细胞周期停滞在 G₁ 期,从而显著抑制吉西他滨耐药胰腺癌细胞的增殖,进而增强吉西他滨在胰腺癌细胞中的促凋亡作用^[18]。黄芩素被视为一种潜在抗胰腺癌药物,高浓度黄芩素能抑制胰腺癌细胞 S 期的生长,而低浓度黄芩素联合吉西他滨可抑制胰腺癌细胞的迁移,推测黄芩素诱导胰腺癌细胞凋亡机制可能是通过影响半胱氨酸蛋白酶-3/聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Caspase-3/PARP) 信号通路来实现的^[19]。Li 等^[20]实验结果表明,吉西他滨与 ¹²⁵I 联合使用的抗细胞增殖作用比单独使用吉西他滨更显著,这是因为吉西他滨与 ¹²⁵I 联合使用可以使胰腺癌细胞的细胞周期停滞,并引发更多的细胞凋亡。Yi 等^[21]研究表明,多西环素可延长吉西他滨诱导的 S 期细胞周期停滞,从而使胰腺癌细胞对吉西他滨更敏感。Lee 等^[22]使用不同浓度伊维菌素、5 μ mol/L 吉西他滨与胰腺癌细胞共同孵育 48 h 后,胰腺癌细胞活力呈剂量相关性下降,且能显著抑制细胞增殖,联合治疗比单独吉西

他滨更有效地抑制胰腺癌,可能是因为该组合使细胞周期阻滞于 G₁ 期,抑制细胞增殖。

4 促进 DNA 损伤或抑制其修复

吉西他滨主要通过抑制 DNA 复制来发挥抗肿瘤作用。但当细胞的 DNA 受损时,会启动 DNA 修复机制。因此,促进 DNA 损伤或抑制其修复可以实现更好的抗肿瘤效果。研究发现,细胞周期检查点激酶 1 (Chk1) 是一个关键的细胞周期检查点激酶,它在细胞周期进程和 DNA 修复中起着关键调节作用,当抑制 Chk1 时,癌细胞失去对 DNA 损伤的响应和修复能力,从而增强对细胞的杀伤力^[23],因此抑制 Chk1 可以增强吉西他滨的临床疗效。Qiao 等^[24]研究发现,雷公藤甲素具有治疗胰腺癌的潜力,且与吉西他滨联用时尤为明显,可能是它通过抑制 Chk1 来增强吉西他滨诱导的 S 期细胞阻滞和 DNA 双链断裂,从而发挥良好的抗胰腺癌作用。Morgan 等^[25]研究发现,Chk1/2 检查点抑制剂 AZD7762 可以消除 G2 检查点抑制同源重组修复,AZD7762 与吉西他滨和放射治疗联合使用可用于局部晚期胰腺癌患者。PD-32185 是一种小分子 Chk1 抑制剂,它的主要增敏机制是通过抑制 Chk1 减少胰腺癌细胞中的 RAD51 蛋白从而阻止 DNA 修复,而 RAD51 蛋白是胰腺癌细胞中 Chk1 抑制吉西他滨化学敏化的重要蛋白^[26]。ATR 抑制剂 AZD6738 可以抑制吉西他滨诱导的 Chk1 活化,阻止细胞周期停滞,还减少了 RRM2 积累,可与吉西他滨协同诱导胰腺导管腺癌消退^[27]。这些研究表明,Chk1 抑制剂具有增强吉西他滨治疗胰腺癌的作用。

另有研究发现,同源重组修复是 DNA 双链断裂修复的重要方式。当同源重组修复被抑制时,这一修复机制容易出错,导致细胞死亡^[28]。RAD51 是 DNA 双链断裂同源重组修复途径中的关键蛋白^[29]。伊马替尼可以降低 RAD51 表达,从而抑制同源重组修复,提高胰腺癌细胞对化疗和放疗敏感性^[30]。上述研究表明抑制同源重组修复或许能提高胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,发挥更好的作用。

PARP 是 DNA 损伤修复的关键因子和化学耐药的关键分子。武帅等^[31]通过逐步筛选胰腺癌耐药细胞株、彗星实验和 Western blotting 实验证实白藜芦醇能增强吉西他滨诱导的 DNA 损伤,并抑制 PARP1 的活性,从而增强胰腺癌对吉西他滨的化疗敏感性。其他研究也证明使用 PARP 抑制剂奥拉帕尼能增加吉西他滨对胰腺癌细胞的敏感性,达到更

好的抗肿瘤作用^[32]。

5 抑制 NF-κB 信号通路

γ-生育三烯酚 (γ-T3) 是一种存在于棕榈油、米糠油中的不饱和维生素 E。10 μmol/L γ-T3 联合 200 nmol/L 吉西他滨作用下胰腺癌细胞凋亡比例最高,可能与 γ-T3 抑制 NF-κB 介导炎症通路有关,使胰腺癌细胞对吉西他滨敏感^[33]。Kunnumakkara 等^[34]研究表明,在 10 μmol/L 姜黄素联合 50 nmol/L 吉西他滨作用下,胰腺癌细胞凋亡率比单用药组高,这可能与姜黄素通过抑制 NF-κB、减少细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、c-Myc 的表达有关。此外,Banerjee 等^[35]先用 25 μmol/L 染料木素预处理胰腺癌细胞 COLO357、L3.6pl 24 h,再加 25 nmol/L 吉西他滨和胰腺癌细胞共孵育 72 h,发现染料木素对吉西他滨诱导的胰腺癌细胞凋亡有增敏作用,这可能与染料木素抑制 NF-κB 信号通路有关。Li 等^[36]发现熊果酸可以抑制糖基化终产物受体 (RAGE) / NF-κB 信号通路,下调多药耐药蛋白 1 (MDR1) 的表达,而 MDR1 是一种 ATP 依赖性跨膜转运蛋白,其基因表达水平增加可能会导致肿瘤细胞对化疗药物的耐受性^[37]。因此抑制 NF-κB 信号通路可以增强吉西他滨的抗胰腺癌效果。

6 抑制 PI3K/Akt 信号通路

Kreutzer 等^[38]通过 siRNA 沉默 CK2 的方法实现了 PI3K/Akt 通路的下调,提高了吉西他滨在人胰腺癌细胞中化疗的敏感性。Yau 等^[39]研究揭示了整合素连接激酶抑制剂 QLT0254 可通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 途径提高吉西他滨诱导的人原位原发性胰腺癌异种移植细胞的凋亡。Kang 等^[40]研究发现,RT11-i 和吉西他滨抑制 PI3K/Akt 通路表现出协同抗癌活性,RT11-i 使胰腺癌细胞对吉西他滨显著敏感。渥曼青霉素是 PI3K 抑制剂,可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进吉西他滨诱导胰腺癌细胞发生凋亡^[41]。Tian 等^[42]研究发现,三氧化二砷通过抑制基质金属蛋白酶抑制因子 1 (TIMP1) / PI3K/Akt/mTOR 通路,并协同抑制 EMT 促进细胞凋亡,使胰腺癌细胞对吉西他滨敏感。Zhang 等^[43]研究发现,RRP9 的过表达与吉西他滨耐药呈正相关,而用 siRRP9 沉默 RRP9 会增加胰腺癌细胞对吉西他滨敏感,这可能与抑制 Akt 信号通路的表达有关。Ji 等^[44]研究发现,新型组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂 CUDC-101 通过抑制 PI3K/Akt/

mTOR 通路增强了吉西他滨诱导的胰腺癌细胞凋亡能力。Li 等^[45]研究发现, 酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 (ACAT-1) 的有效抑制剂阿伐麦布可以通过降低 Akt 信号协助克服胰腺癌对吉西他滨的耐药性。Cao 等^[46]证明, β -谷甾醇和吉西他滨通过失活 Akt/ GSK-3 β 信号通路来调节细胞凋亡, 表现出协同抗胰腺癌活性。这些研究表明, PI3K/Akt 信号通路可以成为吉西他滨联合用药增敏的策略。

7 抑制 Notch 信号通路

研究表明, Notch 信号通路在胰腺癌的化疗中扮演重要角色, 可以通过抑制 Notch 信号通路来提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。Wang 等^[47]通过使用 siRNA 沉默 Notch 基因成功地降低了多种转录因子和信号通路分子, 如 imentin、ZEB1、Slug、Snail 和 NF- κ B, 从而改变了细胞对吉西他滨的耐药性。Mu 等^[48]研究发现, 使用 IC₅₀ 分别为 25、21、10 μ mol/L 的百里香醌处理 PANC-1、AsPC-1、BxPC-3 胰腺癌细胞 48 h, 然后用 0~50 μ mol/L 吉西他滨处理 48 h, 发现百里香醌可以使胰腺癌细胞对吉西他滨敏感, 这可能是因为百里香醌通过抑制胰腺癌中 Notch 基因有效地消除了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调节, 克服了胰腺癌对吉西他滨的不敏感性, 并增强其抗肿瘤作用。研究表明猫须草提取物通过抑制 Notch 信号传导来减少吉西他滨耐药细胞中 MDR1 和 EMT 的表达, 进而提高吉西他滨耐药患者化疗的效果^[49]。

8 抑制 STAT 信号通路

Thoenissen 等^[50]发现, 葫芦素 B 通过抑制 Janus 激酶 (JAK) /STAT 途径来激活 p21WAF1, 增强吉西他滨诱导的胰腺癌细胞抗增殖作用。Zhang 等^[51]研究发现, 用 Antagomir-1266 作为化疗增敏剂联合使用吉西他滨可影响 STAT3 信号通路, 为治疗化疗耐药性胰腺癌提供方法。Lankadasari 等^[52]研究发现, FTY720 联合使用吉西他滨可以破坏线粒体膜电位, 抑制鞘氨醇-1-磷酸受体-1 (S1PR1) /STAT3 通路, 从而增加吉西他滨的功效。Li 等^[53]研究发现, 丙戊酸和吉西他滨联合可以调节 STAT3/(白血病病毒整合位点 1) Bmi1 途径, 增强胰腺癌细胞的运动性, 研究表明将丙戊酸和吉西他滨联合使用可能是一种有效的治疗策略来增强治疗效果。

9 抑制 Nrf2 信号通路

Xiang 等^[54]研究发现布鲁塞托可以通过抑制 Nrf2 的功能和增加活性氧 (ROS) 的产生来克服胰

腺癌的耐药性。Cheng 等^[55]研究发现, 白藜芦醇可以通过诱导 ROS 的积累来激活 Nrf2 信号通路, 从而抑制胰腺癌细胞中营养剥夺自噬因子-1 (NAF-1) 的表达, 进而增强吉西他滨在胰腺癌治疗中的疗效。Zhou 等^[56]研究发现, 地高辛可以通过抑制 Nrf2 信号通路来增加吉西他滨耐药胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。这些研究表明, 通过影响 Nrf2 信号通路可以增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。

10 激活细胞自噬途径

研究发现, α , γ -山竹素通过增加 p-AMPK 和 p-P38 水平能够诱导胰腺癌细胞的凋亡和自噬, 当与吉西他滨联合使用时, 在胰腺癌细胞系中表现出协同作用^[57]。Chen 等^[58]证明, 一种高效的磷酸肌醇-3-激酶 3/成纤维细胞生长因子受体 (PIK3C3/FGFR) 抑制剂 MPT0L145 能够协同增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性, 这可能是药物的联合使用增加了 MPT0L145 导致的 PIK3C3 功能受损, 导致的不完全自噬, 同时扰乱了肿瘤细胞的生存途径, 并增加了空泡化和 ROS 的产生。Donadelli 等^[59]研究表明, 吉西他滨联合大麻素通过诱导 ROS 介导的机制来触发胰腺癌中的自噬, 从而增强协同作用, 故细胞自噬在吉西他滨诱导胰腺癌细胞凋亡中起着一定的作用。曹健等^[60]发现, 褪黑素可以在胰腺癌细胞中抑制细胞自噬和促进肿瘤细胞通过铁死亡途径来增加对吉西他滨的化疗敏感性。

11 影响 EMT

Yan 等^[61]研究发现, 虾青素通过上调核糖转运载体下调核糖核苷酸还原酶、Twist1 和 Zeb1, 从而调节吉西他滨诱导的 EMT, 使吉西他滨耐药胰腺癌细胞对吉西他滨敏感。Li 等^[62]发现, 天然药物 B-DIM 或 G2535 (染料木素和其他异黄酮的混合物) 可以上调 MiR-200 和 let-7, 导致 Zeb1 降低和 EMT 逆转, 从而增强吉西他滨耐药的胰腺癌细胞的敏感性。Liu 等^[63]报道 lncRNA GAS5 通过调节介导 EMT 和肿瘤干细胞自我更新的 miR-221/SOCS3 通路来抑制胰腺癌细胞生长、迁移和对吉西他滨耐药性。此外, ARK5 作为人类 AMPK 家族的成员, 其功能在于通过抑制 AMPK 来影响 EMT, 从而有效降低胰腺细胞中吉西他滨的耐药性^[64]。因此, 从影响 EMT 的角度出发, 可能对增强吉西他滨对胰腺癌的敏感性起到积极作用。

12 结语

胰腺癌是一种消化道常见的恶性肿瘤, 预后

差,且被称为“癌症之王”。胰腺癌的治疗仍然是医学界面临的重大挑战。抗胰腺癌药物的研究、开发以及联合用药一直是肿瘤医学的研究热点。吉西他滨是临床上治疗胰腺癌常见的化疗药物,但是其耐药性大大降低了疗效,限制了其应用,克服吉西他滨在胰腺癌方面的耐药一直是肿瘤领域的热点。越来越多的研究表明,吉西他滨与其他药物联合应用可以显著增强吉西他滨抗胰腺癌的效果。

目前增强吉西他滨敏感性有以下几种方法:通过抑制核糖核苷酸还原酶的表达和活性、上调脱氧胞苷激酶的表达或增大其与胞苷脱氨酶的比值来影响吉西他滨的代谢和转运;通过阻断细胞周期和改变细胞周期分布来增加吉西他滨的作用时间和效果;促进 DNA 的损伤或抑制其修复来达到目的;通过激活自噬使吉西他滨敏化;影响 EMT;此外, NF- κ B、Chk1、PI3K-Akt、Notch、Nrf2、STAT 等信号通路也被证实能增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,发挥更好的抗胰腺癌作用。可见吉西他滨联合用药在胰腺癌治疗中具有非常重要的研究价值和实践意义,通过对这些联合用药作用机制的总结可以为治疗胰腺癌新药开发提供思路 and 参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rahib L, Wehner M R, Matrisian L M, *et al.* Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040 [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4): e214708.
- [2] Kamisawa T, Wood L D, Itoi T, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.
- [3] Kleeff J, Korc M, Apte M, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16022.
- [4] Groot V P, Rezaee N, Wu W, *et al.* Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5): 936-945.
- [5] Mini E, Nobili S, Caciagli B, *et al.* Cellular pharmacology of gemcitabine [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(Suppl 5): v7-v12.
- [6] Zeng S, Pottler M, Lan B, *et al.* Chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4504.
- [7] Bergman A M, Pinedo H M, Peters G J. Determinants of resistance to 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) [J]. *Drug Resist Updat*, 2002, 5(1): 19-33
- [8] Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 23: 55-68.
- [9] Jung C P, Motwani M V, Schwartz G K. Flavopiridol

increases sensitization to gemcitabine in human gastrointestinal cancer cell lines and correlates with down-regulation of ribonucleotide reductase M2 subunit [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8): 2527-2536.

- [10] Duxbury M S, Ito H, Zinner M J, *et al.* Inhibition of SRC tyrosine kinase impairs inherent and acquired gemcitabine resistance in human pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(7): 2307-2318.
- [11] Xia G, Wang H, Song Z, *et al.* Gambogic acid sensitizes gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by reducing the expression of ribonucleotide reductase subunit-M2 (RRM2) [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 107.
- [12] Mitsuno M, Kitajima Y, Ohtaka K, *et al.* Tranilast strongly sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine via decreasing protein expression of ribonucleotide reductase 1 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(2): 341-349.
- [13] Liu J, Hu G, Gong Y, *et al.* Silencing of TRPM8 inhibits aggressive tumor phenotypes and enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer [J]. *Pancreatology*, 2018, 18(8): 935-944.
- [14] Shinoda S, Kaino S, Amano S, *et al.* Deferasirox, an oral iron chelator, with gemcitabine synergistically inhibits pancreatic cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(47): 28434-28444.
- [15] Costantino C L, Witkiewicz A K, Kuwano Y, *et al.* The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR Up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4567-4572.
- [16] Giovannetti E, Leon L G, Bertini S, *et al.* Study of apoptosis induction and deoxycytidine kinase/cytidine deaminase modulation in the synergistic interaction of a novel ceramide analog and gemcitabine in pancreatic cancer cells [J]. *Nucleos Nucleot Nucl*, 2010, 29(4-6): 419-426.
- [17] Park J K, Lee E J, Esau C, *et al.* Antisense inhibition of microRNA-21 or -221 arrests cell cycle, induces apoptosis, and sensitizes the effects of gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2009, 38(7): e190-e199.
- [18] Ou Y Q, Zhu W, Li Y, *et al.* Aspirin inhibits proliferation of gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells and augments gemcitabine-induced cytotoxicity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(1): 73-80.
- [19] Liu P, Feng J, Sun M, *et al.* Synergistic effects of baicalein with gemcitabine or docetaxel on the proliferation, migration and apoptosis of pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(6): 1878-1886.
- [20] Li D, Jia Y M, Cao P K, *et al.* Combined effect of ¹²⁵I and gemcitabine on PANC-1 cells: Cellular apoptosis and cell

- cycle arrest [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(7): 1476-1481.
- [21] Yi Y W, Park N Y, Park J I, *et al*. Doxycycline potentiates the anti-proliferation effects of gemcitabine in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(7): 3515-3536.
- [22] Lee D E, Kang H W, Kim S Y, *et al*. Ivermectin and gemcitabine combination treatment induces apoptosis of pancreatic cancer cells via mitochondrial dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 934746.
- [23] Xiao Z, Chen Z, Gunasekera A H, *et al*. Chk1 mediates S and G2 arrests through Cdc25A degradation in response to DNA-damaging agents [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24): 21767-217673.
- [24] Qiao Z, He M, He M U, *et al*. Synergistic antitumor activity of gemcitabine combined with triptolide in pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3527-3533.
- [25] Morgan M A, Parsels L A, Zhao L, *et al*. Mechanism of radiosensitization by the Chk1/2 inhibitor AZD7762 involves abrogation of the G2 checkpoint and inhibition of homologous recombinational DNA repair [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4972-4981.
- [26] Parsels L A, Morgan M A, Tanska D M, *et al*. Gemcitabine sensitization by checkpoint kinase 1 inhibition correlates with inhibition of a Rad51 DNA damage response in pancreatic cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1): 45-54.
- [27] Wallez Y, Dunlop C R, Johnson T I, *et al*. The ATR inhibitor AZD6738 synergizes with gemcitabine *in vitro* and *in vivo* to induce pancreatic ductal adenocarcinoma regression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(8): 1670-1682.
- [28] Audouy C, Vagner S, Lambert S. Non-homologous end-joining at challenged replication forks: An RNA connection? [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(11): 973-985.
- [29] Hariharasudhan G, Jeong S Y, Kim M J, *et al*. TOPORS-mediated RAD51 SUMOylation facilitates homologous recombination repair [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(3): 1501-1516.
- [30] Choudhury A, Zhao H, Jalali F, *et al*. Targeting homologous recombination using imatinib results in enhanced tumor cell chemosensitivity and radiosensitivity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1): 203-213.
- [31] 武帅, 周灿灿, 韩亮, 等. 白藜芦醇通过抑制 PARP1 促进胰腺癌对吉西他滨的化疗敏感性 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2022, 43(6): 850-855.
- [32] Quinonero F, Mesas C, Munoz-Gamez J A, *et al*. PARP1 inhibition by olaparib reduces the lethality of pancreatic cancer cells and increases their sensitivity to gemcitabine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113669.
- [33] Kunnumakkara A B, Sung B, Ravindran J, *et al*. Gamma-tocotrienol inhibits pancreatic tumors and sensitizes them to gemcitabine treatment by modulating the inflammatory microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8695-8705.
- [34] Kunnumakkara A B, Guha S, Krishnan S, *et al*. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3853-3861.
- [35] Banerjee S, Zhang Y, Ali S, *et al*. Molecular evidence for increased antitumor activity of gemcitabine by genistein *in vitro* and *in vivo* using an orthotopic model of pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 9064-9072.
- [36] Li Z Y, Chen S Y, Weng M H, *et al*. Ursolic acid restores sensitivity to gemcitabine through the RAGE/NF-kappaB/MDR1 axis in pancreatic cancer cells and in a mouse xenograft model [J]. *J Food Drug Anal*, 2021, 29(2): 262-274.
- [37] Bossennec M, Di Roio A, Caux C, *et al*. MDR1 in immunity: Friend or foe? [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12): e1499388.
- [38] Kreutzer J N, Ruzzene M, Guerra B. Enhancing chemosensitivity to gemcitabine via RNA interference targeting the catalytic subunits of protein kinase CK2 in human pancreatic cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 440.
- [39] Yau C Y, Wheeler J J, Sutton K L, *et al*. Inhibition of integrin-linked kinase by a selective small molecule inhibitor, QLT0254, inhibits the PI3K/PKB/mTOR, Stat3, and FKHR pathways and tumor growth, and enhances gemcitabine-induced apoptosis in human orthotopic primary pancreatic cancer xenografts [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1497-1504.
- [40] Kang Y W, Lee J E, Jung K H, *et al*. KRAS targeting antibody synergizes anti-cancer activity of gemcitabine against pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 174-186.
- [41] Ng S S W, Tsao M S, Chow S, *et al*. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances gemcitabine-induced apoptosis in human pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5451-5455.
- [42] Tian Z, Tan Y, Lin X, *et al*. Arsenic trioxide sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through downregulation of the TIMP1/PI3K/AKT/mTOR axis [J]. *Transl Res*, 2023, 255: 66-76.
- [43] Zhang Z, Yu H, Yao W, *et al*. RRP9 promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer via activating AKT signaling pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 188.
- [44] Ji M, Li Z, Lin Z, *et al*. Antitumor activity of the novel HDAC inhibitor CUDC-101 combined with gemcitabine in pancreatic cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(12): 2402-2418.

- [45] Li J, Qu X, Tian J, *et al.* Cholesterol esterification inhibition and gemcitabine synergistically suppress pancreatic ductal adenocarcinoma proliferation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193318.
- [46] Cao Z Q, Wang X X, Lu L, *et al.* Corrigendum: beta-sitosterol and gemcitabine exhibit synergistic anti-pancreatic cancer activity by modulating apoptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transition by deactivating Akt/GSK-3 β signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 565535.
- [47] Wang Z, Li Y, Kong D, *et al.* Acquisition of epithelial-mesenchymal transition phenotype of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells is linked with activation of the notch signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2400-2407.
- [48] Mu G G, Zhang L L, Li H Y, *et al.* Thymoquinone pretreatment overcomes the insensitivity and potentiates the antitumor effect of gemcitabine through abrogation of Notch1, PI3K/Akt/mTOR regulated signaling pathways in pancreatic cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(4): 1067-1080.
- [49] Yehya A H S, Asif M, Majid A M S A, *et al.* Polymolecular botanical drug of *Orthosiphon stamineus* extract (C5OSEW5050ESA) as a complementary therapy to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells [J]. *J Tradit Complementary Med*, 2023, 13(1): 39-50.
- [50] Thoennissen N H, Iwanski G B, Doan N B, *et al.* Cucurbitacin B induces apoptosis by inhibition of the JAK/STAT pathway and potentiates antiproliferative effects of gemcitabine on pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5876-5884.
- [51] Zhang X, Ren D, Wu X, *et al.* miR-1266 Contributes to pancreatic cancer progression and chemoresistance by the STAT3 and NF-kappaB signaling pathways [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 142-158.
- [52] Lankadasari M B, Aparna J S, Mohammed S, *et al.* Targeting S1PR1/STAT3 loop abrogates desmoplasia and chemosensitizes pancreatic cancer to gemcitabine [J]. *Theranostics*, 2018, 8(14): 3824-3840.
- [53] Li H, Zhang Z, Gao C, *et al.* Combination chemotherapy of valproic acid (VPA) and gemcitabine regulates STAT3/Bmi1 pathway to differentially potentiate the motility of pancreatic cancer cells [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 50.
- [54] Xiang Y, Ye W, Huang C, *et al.* Brusatol enhances the chemotherapy efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer via the Nrf2 signalling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2360427.
- [55] Cheng L, Yan B, Chen K, *et al.* Resveratrol-induced downregulation of NAF-1 enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine via the ROS/Nrf2 signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9482018.
- [56] Zhou Y, Zhou Y, Yang M, *et al.* Digoxin sensitizes gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells to gemcitabine via inhibiting Nrf2 signaling pathway [J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101131.
- [57] Kim M, Chin Y W, Lee E J. Alpha, gamma-mangostins induce autophagy and show synergistic effect with gemcitabine in pancreatic cancer cell lines [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(6): 609-617.
- [58] Chen C H, Hsieh T H, Lin Y C, *et al.* Targeting autophagy by MPT0L145, a highly potent PIK3C3 inhibitor, provides synergistic interaction to targeted or chemotherapeutic agents in cancer cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1345.
- [59] Donadelli M, Dando I, Zaniboni T, *et al.* Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(4): e152.
- [60] 曹健, 董钦鹏, 曾炼, 等. 褪黑素调控自噬及铁死亡增强胰腺癌细胞 PANC-1 对吉西他滨的化疗敏感性 [J]. *医药导报*, 2024, 43(4): 502-510.
- [61] Yan T, Li H Y, Wu J S, *et al.* Astaxanthin inhibits gemcitabine-resistant human pancreatic cancer progression through EMT inhibition and gemcitabine resensitization [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5400-5408.
- [62] Li Y, VandenBoom 2nd T G, Kong D, *et al.* Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16): 6704-6712.
- [63] Liu B, Wu S, Ma J, *et al.* lncRNA GAS5 reverses EMT and tumor stem cell-mediated gemcitabine resistance and metastasis by targeting miR-221/SOCS3 in pancreatic cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 472-482.
- [64] 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.