

## · 综 述 ·

## 吉西他滨及其增效剂对胰腺癌细胞作用机制的研究进展

刘成裕, 刘广宣\*

中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 药学部, 辽宁 沈阳 110000

**摘要:** 胰腺癌是全世界公认的高度恶性疾病之一。由于胰腺癌疾病隐匿、病情发展较快, 目前尚无明确有效的治疗方案, 基于吉西他滨的联合化疗仍是最主要的临床手段。研究发现胰腺癌细胞对吉西他滨有高度化疗耐药性, 因此治疗效果并不理想, 而且与细胞毒性药物的联用方案对患者有较强的机体损伤。深入研究发现与吉西他滨可联用于治疗胰腺癌, 安全合理并能增加吉西他滨治疗效果的增效剂成为领域重点问题。关注不同增效剂与吉西他滨联合应用的作用机制, 分析其应用效果, 可为吉西他滨促胰腺癌细胞凋亡作用的发挥提供有利影响, 有望为胰腺癌患者带来福音。

**关键词:** 胰腺癌; 吉西他滨; 联合化疗; 化疗耐药; 增效剂; 作用机制

**中图分类号:** R978.7      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2019)01-0261-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.056

## Research progress on action mechanism of gemcitabine and its synergists for pancreatic cancer cells

LIU Cheng-yu, LIU Guang-xuan

Department of Pharmacy, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital &amp; Institute, Shenyang 110000, China

**Abstract:** Pancreatic cancer is recognized as one of the most highly malignant diseases in the world. Because of the stealthiness and rapid progression of pancreatic cancer, there is no effective treatment scheme. Combined chemotherapies based on gemcitabine are primary clinical methods. Researches found that pancreatic cancer cells had highly chemotherapy resistance to gemcitabine, and its effectiveness was far from the expected result. Moreover, the combination with cytotoxic drugs has strong injuries to patients. Therefore, researchers focus on seeking synergists which can be used with gemcitabine to enhance its pharmacological action in the treatment of pancreatic cancer. To study the mechanism of the combination of synergists and gemcitabine may provide it with positive impact on promoting cell apoptosis, which will bring benefit for pancreatic cancer patients.

**Key words:** pancreatic cancer; gemcitabine; combined chemotherapy; chemotherapy resistance; synergist; action mechanism

胰腺癌具有极高的致死率, 被称为“癌症之王”。经统计 2012 年全世界约有 33.8 万例确诊的胰腺癌患者, 其中约 33.1 万例治疗无效死亡<sup>[1]</sup>。胰腺癌的治疗手段单一, 目前手术切除是治愈胰腺癌的唯一可能<sup>[2]</sup>。但由于缺乏针对胰腺癌的有效筛查和早期诊断方法, 确诊时多数患者因肿瘤发生局部浸润或远处转移而无法切除, 因此手术切除有很大应用局限性。临床接受治疗的胰腺癌患者中只有 15% ~

20% 患者有接受手术切除的可能, 约 40% 患者的肿瘤发生远处转移, 另外 30% ~ 40% 患者携带有局部晚期无法切除的恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。这些患者的平均生存期小于 6 个月, 总的 5 年生存率不足 5%<sup>[4-5]</sup>。

化疗是目前胰腺癌治疗中最有效、最主要的治疗方案<sup>[6]</sup>。自 1997 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准吉西他滨用于胰腺癌的治疗到现在, 其仍是用于胰腺癌化疗的主要药物, 在胰腺癌系统

收稿日期: 2018-11-11

作者简介: 刘成裕, 男, 药师, 硕士, 从事抗肿瘤药物应用研究。E-mail: polluxwujizun@126.com

\*通信作者 刘广宣, 男, 主任药师, 硕士, 从事临床药理学和静脉用药研究。E-mail: guangxuan2004@126.com

化疗的各阶段治疗中均有应用<sup>[7-8]</sup>。但 Garrido-Laguna 等<sup>[9]</sup>发现吉西他滨的化疗效果并不理想。血浆半衰期短和靶向性差可能是制约其作用发挥的因素之一，但胰腺癌对吉西他滨敏感程度低，出现化疗耐药是阻碍其药效发挥的最主要原因。为提高临床化疗效果，学者开展了许多基于吉西他滨联合用药治疗胰腺癌的研究，这些研究发现紫杉醇、铂类、卡培他滨和替吉奥等细胞毒性药物与吉西他滨联用有良好的治疗效果<sup>[10-11]</sup>。但也有分析指出这些方案并不能提高化疗效果，反而会增强对患者机体的毒性损害，不利于改善患者预后<sup>[12-13]</sup>。因此，寻求其他效率高、副作用小的吉西他滨治疗胰腺癌的增效剂成为研究热点。本文就吉西他滨和不同增效剂对胰腺癌细胞的作用机制及应用效果进行归纳总结，为胰腺癌患者的治疗提供有效参考，以提高胰腺癌患者的生存效益。

### 1 调控细胞凋亡相关蛋白的表达

胰腺癌的治疗中，吉西他滨主要抑制癌细胞的 DNA 合成和诱导细胞凋亡。蜂毒肽、熊果酸、绿原酸等增效剂和吉西他滨联用可协同调控胰腺癌细胞凋亡相关蛋白的表达，进而增强对胰腺癌的治疗效果。

蜂毒肽是一种膜结合性短肽，具备杀灭细菌、抑制病毒、控制炎症、治疗风湿、抗肿瘤等多种生物学功效<sup>[14]</sup>。吉西他滨和蜂毒肽联合使用，可显著影响胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡相关蛋白（如 P-stat3、caspase-3、caspase-8）的表达，抑制癌细胞生长并促进其凋亡<sup>[15]</sup>。

熊果酸是药菜中生物活性极强的物质，具有很好的抗肿瘤活性。熊果酸和吉西他滨联合用药可抑制 Bcl-2、IL-6 和 P-Stat3 蛋白表达却增强 P-JNK 蛋白表达，对 PANC-1 细胞的抑制增殖作用会随时间延长和药物浓度的增加而逐步提高，使癌细胞生存率明显降低<sup>[16]</sup>。

研究表明过表达的环氧化酶-2 (COX-2) 可导致胰腺细胞恶性转化，促进肿瘤血管新生和侵袭性转移，不利于癌细胞的凋亡。在单独用药时，吉西他滨不能有效抑制 COX-2 蛋白的表达，但绿原酸和吉西他滨联用却展现了显著的下调作用，能明显抑制胰腺癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。同时绿原酸和吉西他滨联合使用对胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡相关蛋白 P-JNK、Bcl-2 和 Stat3 的表达有显著影响。两者联合作用可使 Bcl-2 蛋白水平明显降低，而 P-JNK 蛋白水平明

显升高；并可显著下调细胞因子 IL-6 的水平，从而抑制 STAT3 的过表达，达到抑制癌细胞生长并诱导其凋亡的目的。

## 2 干预机体生理通路和病理过程

### 2.1 阻断甲羟戊酸通路

甲羟戊酸是体内许多生物活性物质的前体，这些生物活性物质及其下游产物的过表达，可影响细胞生长、分化和凋亡，促进肿瘤生长和转移。辛伐他汀、普伐他汀等他汀类药物可阻断甲羟戊酸通路，调控胰腺肿瘤生长，发挥抑癌作用<sup>[18]</sup>。通过阻断甲羟戊酸通路，调控相关活性因子的水平。他汀类药物和吉西他滨联用能增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性，减少化疗耐药，对提高患者生存质量有显著效果。研究发现普伐他汀和吉西他滨联用可明显抑制胰腺癌细胞株 SW1990 细胞系的增殖，有效促进癌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

### 2.2 减少上皮 - 间质转化发生

上皮 - 间质转化是指上皮细胞在生理或病理情况下向间质细胞转化，细胞极性和黏附能力缺失，从而获得迁徙能力的现象。它与胰腺肿瘤的侵袭和化疗耐药关系密切，是体内胰腺癌恶性进展的重要原因。生长抑素是一种肽类激素，可用于急性胰腺炎、胰腺手术后患者的常规治疗，能抑制上皮 - 间质转化的发生。生长抑素和吉西他滨联用能提高化疗耐受性，增强化疗效果。刘力等<sup>[20-21]</sup>研究发现生长抑素和吉西他滨联合使用时，加入一定量的生长抑素即可明显降低胰腺癌细胞株上皮细胞表型标志蛋白（如 E-cadherin）和间质细胞表型标志蛋白（如 vimentin）的表达，减少上皮 - 间质转化的发生，从而抑制胰腺癌细胞的增殖和转移，是吉西他滨的增效剂。生长抑素和吉西他滨联用能抑制胰腺癌 PANC-1 细胞增殖且呈剂量和时间相关性。

## 3 影响化疗耐药相关蛋白和细胞

### 3.1 下调 X-染色体连接的凋亡抑制蛋白 (XIAP) 的表达

XIAP 的过表达会使胰腺癌细胞的生理结构发生相应改变，产生一定的增殖活性，是不利于胰腺癌细胞凋亡的。大黄素能够降低胰酶、减少炎性介质，表现出了对胰腺的保护作用，其和吉西他滨联用在治疗胰腺癌中显现了一定的价值。对于其机制的研究，王婧等<sup>[22]</sup>发现联用时胰腺癌细胞凋亡蛋白 Bcl-2、Bax 的表达水平远高于单独使用吉西他滨 ( $P < 0.05$ )。研究发现当吉西他滨单独应用于胰腺癌的治疗，

XIAP 在胰腺癌细胞中的表达水平有一定的提高,这显然对癌细胞的增殖有一定促进作用。但联合使用大黄素和吉西他滨,胰腺癌细胞 XIAP 的表达则受到抑制,可弥补吉西他滨对胰腺癌细胞的相对促增殖作用<sup>[23]</sup>。即大黄素和吉西他滨联用能上调 Bcl-2、Bax 的表达,而下调 XIAP 的表达,抑制胰腺癌细胞增殖,从而提高吉西他滨对癌细胞的促凋亡作用。

### 3.2 下调 DNA 甲基化转移酶 (DNMT) 的表达

姜黄素是一种无毒、副作用小的增效剂,和吉西他滨联用能提高吉西他滨的癌细胞增殖抑制作用,并减少对患者的机体损伤。胰腺癌基因甲基化状态是促进胰腺癌恶性发展的关键因素, DNMT 抑制剂的使用能够有效扼制这种因素。姜黄素具有极高的药用价值,是一种潜在的 DNMT 拮抗剂,具有增强肿瘤细胞化疗和放疗敏感性的作用,联合吉西他滨使用可以下调胰腺癌中 DNMT 的表达,而上调 Caspase-3 水平,促进胰腺癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。姜黄素和吉西他滨联合用药时,还能够抑制吉西他滨单独用药中出现的 Notch1 和 Oct4 表达上调现象<sup>[25-26]</sup>。

### 3.3 抑制化疗耐受细胞的富集

二甲双胍以其强有效、高安全性的抗糖尿病效果而著名。研究和试验发现,二甲双胍应用于胰腺癌等多种癌症中有明显抗肿瘤活性。吉西他滨治疗胰腺癌会导致化疗耐受细胞 CD133<sup>+</sup> 干细胞富集,但这些细胞却是二甲双胍的作用靶点。胰腺癌干细胞强烈依赖于氧代谢,对于线粒体靶向药物二甲双胍尤其敏感,小剂量二甲双胍通过抑制 mTOR 磷酸化,选择性抑制 CD133<sup>+</sup> 干细胞增殖<sup>[27-28]</sup>。Qian 等<sup>[29]</sup> 研究还发现二甲双胍和吉西他滨联用可明显促进基因工程小鼠模型胰腺癌细胞的凋亡,与二甲双胍逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药,增强吉西他滨的化疗敏感性有关。二甲双胍与吉西他滨联用对胰腺癌治疗确有效果,但联合使用时怎么确定具体的药物剂量和治疗时间,以及两者更深层次的作用机制亟待进一步的研究。

### 3.4 抑制 PAFR 的表达

银杏在止痛、平喘、抗高血压、治疗心脑血管疾病等方面表现出了很好的疗效,银杏内酯 B 是存在于银杏中的高活性物质,药理作用有清除自由基、抗炎、抗肿瘤、抗衰老和保护心脏等,对治疗胰腺癌具有潜在作用。胰腺癌细胞在接触吉西他滨药物后,细胞内 PAFR 表达增加,吉西他滨剂量越多,

表达水平愈高,愈不利于癌细胞凋亡。而银杏内酯 B 可以抑制 PAFR 表达,调控 NF- $\kappa$ B 通道,增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。Lou 等<sup>[30]</sup> 应用银杏内酯 B 和吉西他滨联用治疗胰腺癌恶性程度高的细胞株 BxPC-3、CAPAN-1、PANC-1 和 MIA PaCa-2 中,发现加入 100~600  $\mu$ mol/L 的银杏内酯 B 时,可抑制 BxPC-3、CAPAN-1 细胞系的增殖、生长和迁移;细胞株中 PAFR 水平明显低于吉西他滨单药组,而单独使用吉西他滨时癌细胞中 PAFR 水平增加。随机对照试验数据表明银杏内酯 B 可增效吉西他滨,减少有利癌细胞增殖的 PAFR 蛋白的表达。银杏内酯 B 作为副作用小的天然活性物质,通过抑制 PAFR 的表达可以增强吉西他滨的药理作用,相对减弱其毒副作用。对银杏内酯 B 的提纯和剂型研究,以及联合用药试验可能改善胰腺癌患者的生存质量。

## 4 干扰 ROS 的产生

吉西他滨作用于胰腺癌细胞也会促进活性氧 (ROS) 表达。ROS 通过系列氧化引起基因突变,激活核转录因子- $\kappa$ B、促进炎症因子释放,致使肿瘤发生。细胞周期相关基因 p21 可促进肿瘤生长, IL-8 趋化因子可调节细胞凋亡相关基因而抑制细胞凋亡,两者的产生与 ROS 呈正相关。对照实验发现, N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和吉西他滨联用于胰腺癌细胞株 Miapaca-2 后, p21mRNA、IL-8mRNA 表达水平显示,尽管吉西他滨会促 ROS 表达,但 ROS 抑制剂的拮抗作用可明显增强癌细胞对吉西他滨的敏感性,促进癌细胞凋亡<sup>[31]</sup>。葡萄籽原花青素 (GSPE) 具有强抗氧化能力,能有效清除自由基,体外可抑制肿瘤细胞的增殖。在对胰腺癌 PANC-1 的体外研究中发现 GSPE 和吉西他滨联合使用可显著降低胰腺癌细胞 mRNA-27a 的相对表达量 ( $P < 0.05$ ),有效抑制胰腺癌细胞的增殖,提高癌细胞的凋亡率<sup>[32]</sup>。

胰腺癌治疗中,吉西他滨可损伤胰腺细胞 DNA,从而导致呼吸链发生损伤。这会进一步促进 ROS 的产生,又反过来进一步促进基因突变并诱发癌症发生。GSPE、NAC 等抗氧化物抑制体内 ROS 的产生,从而降低细胞内部氧化应激,增强胰腺癌细胞对化疗药吉西他滨的敏感性,提升其对胰腺癌细胞增殖的抑制效果。

## 5 结语

胰腺癌的发病率和致死率不断恶性发展,但针

对治疗技术却一直未能取得明显进展。胰腺癌患者接受化疗不可避免,吉西他滨用于化疗治疗胰腺癌的地位不可撼动。但胰腺癌细胞的化疗耐药是阻碍吉西他滨药效发挥、胰腺癌患者生存质量提高、预后效果改善的拦路虎。吉西他滨发挥胰腺癌治疗作用的最重要机制是通过 Caspase 信号抑制 DNA 合成和诱导凋亡。在应用过程中出现的细胞 DNA 损伤致 ROS 增加、化疗耐受细胞 CD133<sup>+</sup>干细胞富集、及 XIAP、Notch1、Oct4 和 PARF 表达上调等,是阻滞其机制的重要因素。拮抗这些因素的增效剂的出现和深入研究成果,为提高吉西他滨对胰腺癌细胞的生长抑制和促凋亡作用提供可能。关于吉西他滨和不同增效剂对于胰腺癌细胞作用机制的探讨,可为临床用药选择提供依据;亦可发现更多具有类似作用的增效剂,提高对胰腺癌的治疗效果。令人遗憾的是,这些增效剂和吉西他滨的联用研究多数还处于体外试验阶段,只有少数已用于临床治疗中。对这些增效剂的进一步开发和生产是促进吉西他滨有效应用,提高胰腺癌临床治疗效果的关键。

吉西他滨不仅可以抑制胰腺癌细胞增殖,还可参与肿瘤免疫调控。但吉西他滨在胰腺癌的肿瘤免疫治疗中的作用和分子机制尚不清楚,也缺乏这方面的研究。这也是限制吉西他滨应用的原因之一,对该机制的深入研究有望发现更多增效剂和更有效的联合用药方案。

#### 参考文献

- [1] Kleeff J, Korc M, Apte M, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(5): 16022.
- [2] Li H Y, Cui Z M, Chen J, *et al.* Pancreatic cancer: diagnosis and treatments [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1375-1384.
- [3] Martin R C. Management of locally advanced pancreatic cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2016, 96(6): 1371-1389.
- [4] Aoyama T, Miyagi Y, Murakawa M, *et al.* Clinical implications of ribonucleotide reductase subunit M1 in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection followed by adjuvant chemotherapy with gemcitabine [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3423-3430.
- [5] Seicean A, Petrusel L, Seicean R. New targeted therapies in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6127-6145.
- [6] Saung M T, Zheng L. Current standards of chemotherapy for pancreatic cancer [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(11): 2125-2134.
- [7] Aprile G, Negri F V, Giuliani F, *et al.* Second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: Which is the best option? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 115: 1-12.
- [8] Jin S F, Fan Z K, Pan L, *et al.* Gemcitabine-based combination therapy compared with gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(3): 236-244.
- [9] Garrido-laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6): 319-334.
- [10] Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, *et al.* Polychemotherapy or gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(5): 452-459.
- [11] Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, *et al.* Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 142-147.
- [12] Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1645-1651.
- [13] Petrioli R, Roviello G, Fiaschi A I, *et al.* Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4): 683-690.
- [14] Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan [J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(4): 1126-1150.
- [15] 崔啸晨. 蜂毒肽联合吉西他滨对人胰腺癌细胞 Panc-1 作用的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [16] 江森, 郑希, 何燕, 等. 乌苏酸联合吉西他滨对胰腺癌 PANC-1 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 252-257.
- [17] 江森, 郑希, 何燕, 等. 绿原酸联合吉西他滨对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中药材*, 2018, 41(2): 446-450.
- [18] Yin Y, Liu L, Zhao Z, *et al.* Simvastatin inhibits sonic hedgehog signaling and stemness features of pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 426: 14-24.
- [19] 张敏. 普伐他汀对人胰腺癌细胞 SW1990 的影响及其协同吉西他滨的抑瘤作用 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(27): 9-12.
- [20] 刘力, 饶奇硕, 雷昌斌, 等. 生长抑素与吉西他滨联

- 合应用对人转移性胰腺癌细胞株 AsPC-1 增殖的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(47): 9-12.
- [21] 刘力, 饶奇硕, 王文婷, 等. 生长抑素联合吉西他滨对人胰腺癌 PANC-1 细胞的影响 [J]. 广东医学, 2017, 38(19): 2915-2930.
- [22] 王婧, 赵磊, 车娟娟, 等. 大黄素联合吉西他滨抑制胰腺癌细胞系 PANC-1 细胞增殖能力的研究 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29(3): 139-143.
- [23] 王兆洪, 徐锦波, 陈敏远, 等. 大黄素通过下调 XIAP 的表达增强吉西他滨对胰腺癌的抑瘤作用 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(23): 2083-2087.
- [24] 梁春丽, 王峥, 李炳, 等. 姜黄素对人胰腺癌 PANC-1 细胞甲基化转移酶表达影响的体外研究 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(10): 77-79, 97.
- [25] 许琮, 夏超, 李德民, 等. 姜黄素联合吉西他滨对胰腺癌细胞体外增殖、凋亡及肿瘤干细胞表型特征的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2015, 44(5): 499-504.
- [26] Pastorelli D, Fabricio A, Giovanis P, *et al.* Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132: 72-79.
- [27] Gou S, Cui P, Li X, *et al.* Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133+ cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63969.
- [28] 张迦维, 孙清, 赵帆. 二甲双胍联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(10): 1175-1178.
- [29] Qian W, Li J, Chen K, *et al.* Metformin suppresses tumor angiogenesis and enhances the chemosensitivity of gemcitabine in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer [J]. *Life Sci*, 2018, 208: 253-261.
- [30] Lou C, Lu H, Ma Z, *et al.* Ginkgolide B enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines via inhibiting PAFR/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 109: 563-572.
- [31] 宋瑶, 赵洪瑜, 周兴芹, 等. 活性氧抑制剂增强胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性的作用机制研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 963-966.
- [32] 周世繁, 张娟. 葡萄籽原花青素联合吉西他滨对胰腺癌细胞增殖与凋亡的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1862-1868.