

- stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2010, 7(1): 6-14.
- [17] SUGAWARA T, LEWÉN A, NOSHITA N, et al. Effects of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial, and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(1): 85-98.
- [18] CHOI B H, KANG K S, KWAK M K. Effect of redox modulating Nrf2 activators on chronic kidney disease[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 12727-12759.
- [19] TKACHEV V O, MENSCHIKOVA E B, ZENKOV N K. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2011, 76(4): 407-422.
- [20] JEONG YH, PARK JS, KIM DH, et al. Arctigenin increases hemoxygenase-1 gene expression by modulating PI3K/AKT signaling pathway in rat primary astrocytes[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(6): 497-502.
- [21] LI Y H, YU S L, GAN X G, et al. Externalization of phosphatidylserine via multidrug resistance 1 (MDR1)/P-glycoprotein in oxalate-treated renal epithelial cells: implications for calcium oxalate urolithiasis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(2): 175-181.
- [22] YANG C, ZHANG X, FAN H, et al. Curcumin upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia[J]. *Brain Res*, 2009, 1282(12): 133-141.

【责任编辑：侯丽颖】

重楼皂苷Ⅶ对裸鼠胰腺癌的治疗作用及机制研究

夏天¹, 韩海霞¹, 冯伟², 方丽君², 付霞²

(1. 应城市人民医院急诊科, 湖北应城 432400; 2. 武汉市第六医院江汉大学附属医院急诊科, 湖北武汉 430015)

摘要:【目的】观察重楼皂苷Ⅶ对裸鼠胰腺癌的治疗作用及其机制。【方法】以人胰腺癌细胞AsPC-1皮下注射裸鼠构建胰腺癌移植瘤模型。将胰腺癌移植瘤裸鼠随机分为5组, 即对照组, 重楼皂苷Ⅶ低、中、高剂量组和5-氟尿嘧啶组, 对应给药治疗。给药结束后, 测量移植瘤体积、质量; 采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的d UTP缺口末端标记(TUNEL)法测定移植瘤组织细胞凋亡情况; 蛋白免疫印迹法检测移植瘤组织Caspase-3、Bax和Bcl-2蛋白表达水平。【结果】与对照组比较, 重楼皂苷Ⅶ低、中、高剂量组和5-氟尿嘧啶组移植瘤体积、质量显著降低, TUNEL阳性表达细胞比例显著升高, 移植瘤组织Caspase-3、Bax蛋白水平显著升高, Bcl-2蛋白水平显著降低(均 $P < 0.01$)。【结论】重楼皂苷Ⅶ可有效抑制胰腺癌裸鼠移植瘤的生长, 其机制可能与抑制肿瘤细胞凋亡有关。

关键词: 重楼皂苷Ⅶ; 胰腺癌; 细胞凋亡; Caspase-3; Bax; Bcl-2; 裸鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0785-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.024

收稿日期: 2019-11-13

作者简介: 夏天(1976-), 男, 主治医师; E-mail: xt78988@163.com

基金项目: 湖北省科技厅科研计划项目(编号: 2015BCE079)

Therapeutic Effect of Polyphyllin VII on Pancreatic Cancer in Nude Mice and Its Mechanism

XIA Tian¹, HAN Hai-Xia¹, FENG Wei², FANG Li-Jun², FU Xia²

(1. Dept. of Emergency, Yingcheng People's Hospital, Yingcheng 432400 Hubei, China; 2. Dept. of Emergency, Wuhan Sixth Hospital/Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015 Hubei, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effects of Polyphyllin VII on pancreatic cancer in nude mice and its mechanism. **Methods** A pancreatic cancer xenografts model was established in nude mice by subcutaneous injection with pancreatic cancer cell line AsPC-1. The nude mice with xenografts of pancreatic cancer were randomly divided into 5 groups, namely control group, low-, middle-, high- dose Polyphyllin VII groups and 5-fluorouracine group, and were given corresponding medication. After medication, volume and mass of xenografts in nude mice were measured. The apoptosis of cells in xenografts was observed by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP(2'-deoxyuridine 5'-triphosphate) nick-end labeling (TUNEL) assay. The protein expression levels of Caspase-3, Bax and Bcl-2 in xenografts were detected by Western blotting assay. **Results** Compared with the control group, the tumor volume and mass in the low-, middle-, high- dose Polyphyllin VII groups and 5-fluorouracine group were significantly reduced, percentage of TUNEL positively expressive cells was significantly increased, Caspase-3 and Bax protein levels were significantly increased, and Bcl-2 protein level was significantly decreased (all $P < 0.01$). **Conclusion** Polyphyllin VII is effective for inhibiting the growth of xenografts of pancreatic cancer in nude mice, and its mechanism possible is related with inhibiting tumor cell apoptosis.

Keywords: Polyphyllin VII; pancreatic cancer; cell apoptosis; Caspase-3; Bax; Bcl-2; nude mice

胰腺癌,是最常见的恶性肿瘤之一,由于缺乏早期诊断和治疗方案,其发病率大致接近死亡率^[1]。近年来胰腺癌的发病率逐渐增加,主要是由于肥胖、吸烟、酗酒、既往慢性胰腺炎和既往腹部放疗的增加所致^[2]。因胰腺癌具有高侵袭和转移性,大约80%的胰腺癌患者被诊断为不可切除的形式^[3]。胰腺癌转移常常发生于肿瘤的早期阶段,即使是表面上肿瘤可切除的胰腺癌患者,也往往不能通过手术治愈,因为在手术之前,显微镜下便可观察到癌症已经全身扩散^[4]。目前,对不能手术治疗的患者仍然局限于化疗、放疗或两者兼用^[5]。因此,迫切需要更全面、有效的治疗策略。重楼为百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz. 或七叶一枝花 *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara 的干燥根茎;味苦,性寒,有小毒;入心、肝经;具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的功效,用于疗肿痛、咽喉肿痛、毒蛇咬伤等病症。重楼皂苷 VII 是提取自中药重楼的一种甾体皂苷,可抑

制癌细胞增殖、癌细胞周期停滞和调节癌细胞耐药性,已被证明具有很强的抗癌活性,涉及肝癌 HepG2 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞和结直肠癌 HT-29 细胞等^[6-9]。为进一步观察重楼皂苷 VII 对胰腺癌的抗癌作用,本研究探讨了重楼皂苷 VII 对裸鼠胰腺癌移植瘤生长的影响及其机制,以期为其临床治疗胰腺癌提供依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方 法

1.1 动物 50 只 4~6 周龄雄性 Balb/c 裸鼠, 体质量为 (16 ± 2) g, 无特定病原体 (specific-pathogen free, SPF) 级别, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京)2016-0008, 于河南省实验动物中心 SPF 级别动物饲养房饲养, 实验单位使用许可证编号: SYXK(豫)2016-0002。

1.2 药物、试剂与仪器 重楼皂苷 VII (批号: 111593-201604; 化学式: $C_{51}H_{82}O_{21}$; 分子量: 1031.18; 纯度 $\geq 94.0\%$) 购自中国食品药品检定研

究院; 5-氟尿嘧啶(批号: B25419)购自上海源叶生物科技有限公司。末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术研究所; Caspase-3、Bax、Bcl-2蛋白、GAPDH等抗体购自英国Abcam公司。游标卡尺购自南京智睿生物科技有限公司; Ti2荧光显微镜购自日本尼康株式会社。

1.3 动物模型建立^[10]、分组与给药 将人胰腺癌细胞系AsPC-1[购自美国模式培养物保藏所(ATCC)]皮下注射裸鼠, 构建异种移植瘤模型。2周后待肿瘤体积长到约100 mm³时, 将裸鼠随机分为5组, 即对照组, 重楼皂苷VII低、中、高剂量组和5-氟尿嘧啶组, 每组各10只。对照组: 每日灌胃0.3 mL生理盐水, 持续30 d; 重楼皂苷VII低、中、高剂量组: 每日分别灌胃重楼皂苷VII混悬液(对应剂量为5、10、20 mg/kg)0.3 mL, 持续30 d; 5-氟尿嘧啶组: 每日灌胃5-氟尿嘧啶混悬液(剂量为17 mg/kg)0.3 mL, 持续30 d。

1.4 测量移植瘤体积与质量 30 d后处死裸鼠, 切取移植瘤, 称取移植瘤质量, 用游标卡尺测量移植瘤长径a(mm)和短径b(mm), 移植瘤体积 = $a \times b^2/2$ 。

1.5 TUNEL法测定移植瘤组织细胞凋亡情况 将移植瘤组织用体积分数10%中性甲醛固定, 石蜡包埋切片, 厚度为4 μm。将石蜡切片脱蜡处理, 滴加20 μg/mL蛋白酶K, 20~37 ℃作用20 min。用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤3次, 加入50 μL

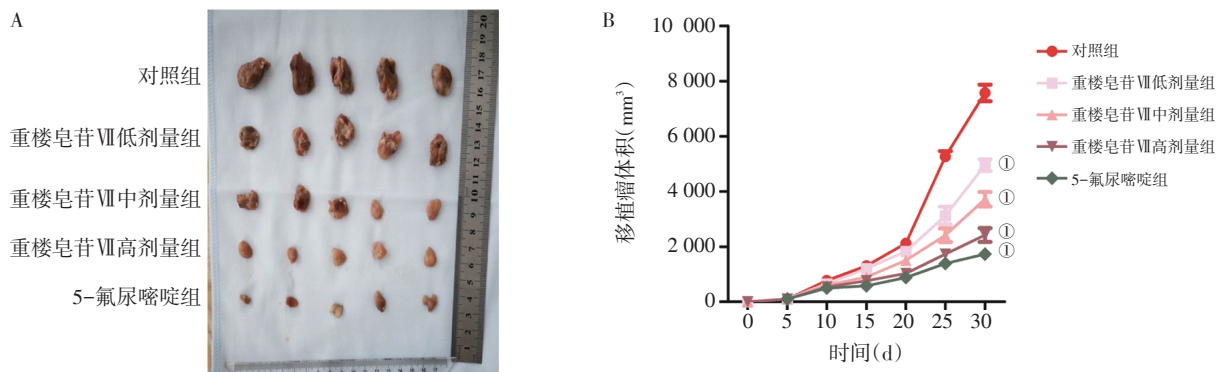
TUNEL检测液, 37 ℃避光孵育60 min。用PBS洗涤1次, 滴加0.2 mL标记反应终止液, 室温孵育10 min。用PBS洗涤3次, 继续在样品上加50 μL Streptavidin-HRP工作液, 室温孵育30 min。用PBS洗涤3次, 最后滴加0.3 mL 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色液后在荧光显微镜下观测。

1.6 蛋白免疫印迹法检测胰腺癌裸鼠移植瘤组织Caspase-3、Bax、Bcl-2蛋白表达水平 取裸鼠移植瘤组织, 以4 ℃预冷的PBS清洗3次, 加入裂解液提取总蛋白, 用二喹啉甲酸(BCA)试剂盒测定蛋白含量。取适量样品进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白, 将蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜, 用体积分数5%牛血清白蛋白(BSA)4 ℃封闭4 h, 加入一抗(分别为Caspase-3、Bax、Bcl-2抗体)孵育过夜, 清洗后再加入二抗孵育1 h, 最后加入发光液曝光、显影。用ImageJ软件分析灰度值计算目的蛋白的相对表达量, 以GAPDH为内参。

1.7 统计方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 所有计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。首先分析正态分布和方差齐性, 符合条件的数据采用单因素方差分析或t检验, 不符合条件的数据则采用秩和检验。以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重楼皂苷VII降低胰腺癌裸鼠移植瘤体积 图1结果显示: 重楼皂苷VII低、中、高剂量组和5-氟尿嘧啶组胰腺癌裸鼠移植瘤体积均显著低于对照



A. 各组裸鼠移植瘤大体形态比较; B. 各组裸鼠移植瘤体积比较($\bar{x} \pm s$)

①P < 0.01, 与对照组比较

图1 各组胰腺癌裸鼠移植瘤体积比较

Figure 1 Comparison of the volume of xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice

组($P < 0.01$), 且重楼皂苷 VII 的降低作用呈剂量依赖性。

2.2 重楼皂苷 VII 降低胰腺癌裸鼠移植瘤质量 表 1 结果显示, 与对照组比较, 重楼皂苷 VII 低、中、高剂量组和 5-氟尿嘧啶组胰腺癌裸鼠移植瘤质量均显著降低($P < 0.01$), 且重楼皂苷 VII 的降低作用呈剂量依赖性。

2.3 重楼皂苷 VII 促进胰腺癌裸鼠移植瘤组织细胞凋亡 移植瘤组织 TUNEL 阳性表达细胞胞核呈棕色深染, 结果如图 2 所示。表 2 结果显示, 与对照组比较, 重楼皂苷 VII 低、中、高剂量组和 5-氟尿嘧啶组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 TUNEL 阳性细胞比

表 1 各组胰腺癌裸鼠移植瘤质量比较

Table 1 Comparison of the mass of xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	移植瘤质量(g)
对照组	10	0.50 ± 0.03
重楼皂苷 VII 低剂量组	10	0.40 ± 0.05 ^①
重楼皂苷 VII 中剂量组	10	0.24 ± 0.03 ^①
重楼皂苷 VII 高剂量组	10	0.11 ± 0.03 ^①
5-氟尿嘧啶组	10	0.06 ± 0.02 ^①

① $P < 0.01$, 与对照组比较

例均显著升高($P < 0.01$), 且重楼皂苷 VII 的升高作用呈剂量依赖性。

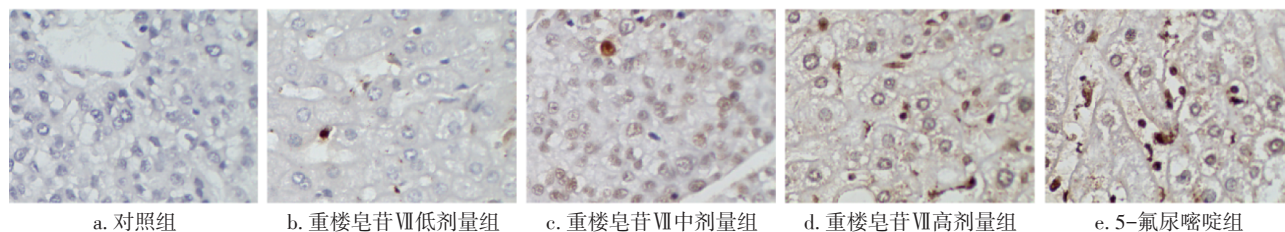


图 2 各组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 TUNEL 阳性细胞分布 (TUNEL 染色法, ×200)

Figure 2 Comparison of the distribution of TUNEL positive cells in xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice (by TUNEL staining, ×200)

表 2 各组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 TUNEL 阳性细胞比例比较

Table 2 Comparison of proportion of TUNEL positive cells in xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	TUNEL 阳性细胞比例(%)
对照组	10	2.1 ± 0.3
重楼皂苷 VII 低剂量组	10	8.8 ± 0.9 ^①
重楼皂苷 VII 中剂量组	10	19.5 ± 2.3 ^①
重楼皂苷 VII 高剂量组	10	36.1 ± 4.2 ^①
5-氟尿嘧啶组	10	45.3 ± 4.8 ^①

① $P < 0.01$, 与对照组比较

表 3 各组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达水平比较

Table 3 Comparison of the expression levels of Caspase-3, Bax and Bcl-2 proteins in xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	Caspase-3/GAPDH 相对表达量	Bax/GAPDH 相对表达量	Bcl-2/GAPDH 相对表达量
对照组	10	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.86 ± 0.09
重楼皂苷 VII 低剂量组	10	0.23 ± 0.04 ^①	0.25 ± 0.04 ^①	0.55 ± 0.07 ^①
重楼皂苷 VII 中剂量组	10	0.51 ± 0.10 ^①	0.43 ± 0.05 ^①	0.45 ± 0.05 ^①
重楼皂苷 VII 高剂量组	10	1.02 ± 0.05 ^①	0.98 ± 0.12 ^①	0.22 ± 0.03 ^①
5-氟尿嘧啶组	10	1.22 ± 0.03 ^①	1.31 ± 0.11 ^①	0.10 ± 0.02 ^①

① $P < 0.01$, 与对照组比较

2.4 重楼皂苷 VII 上调胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Caspase-3、Bax 蛋白表达, 下调 Bcl-2 蛋白表达 表 3、图 3 结果显示, 与对照组比较, 重楼皂苷 VII 低、中、高剂量组和 5-氟尿嘧啶组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Caspase-3、Bax 蛋白水平均显著升高($P < 0.01$), Bcl-2 蛋白水平均显著降低($P < 0.01$), 且重楼皂苷 VII 对 Caspase-3、Bax 蛋白的升高作用或对 Bcl-2 蛋白的降低作用呈剂量依赖性。

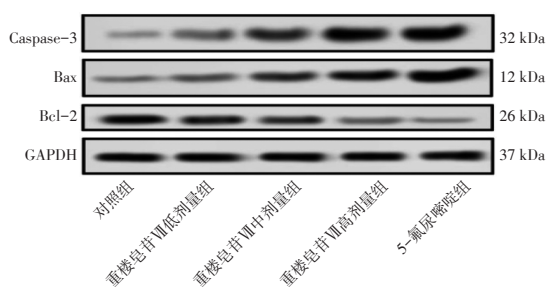


图3 各组胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 蛋白免疫印迹电泳条带

Figure 3 Comparison of Western blotting strips of caspase-3, Bax and Bcl-2 in xenografts between various groups of pancreatic cancer nude mice

3 讨论

胰腺癌形成目前被认为是受多因素、多基因、多步骤调控, 内外因相互作用的复杂过程^[11]。胰腺癌的5年生存率<5%, 中位生存期不到6个月^[12]。虽然, 目前对胰腺癌的流行病学、发病机制和诊断治疗有了更深入的了解, 但各种治疗方法的效果差, 主要是因为胰腺解剖、生理特点的特殊性, 早期发现和手术切除困难, 化疗不敏感^[13]。5-氟尿嘧啶是最早用于治疗胰腺癌的化疗药物, 但5-氟尿嘧啶的耐药性在临床上广泛存在^[14]。因此, 需要探寻新型有效的抗胰腺癌药物。中药是用于治疗癌症的最常用的补充和替代药物之一^[15-17]。中药重楼常用于治疗癌症^[18], 其生物活性成分主要为多种甾体皂苷类。从中分离得到的重楼皂苷VII已被证明具有很强的抗癌活性^[16-9, 19]。

细胞凋亡是程序性细胞死亡的过程, 在人类发育和组织稳态中起重要作用。越来越多的证据表明细胞凋亡与癌症的存活密切相关, 已成为发现和开发新型抗癌药物的关键目标^[20]。研究^[21-22]发现, 通过促进细胞凋亡可抑制胰腺癌细胞的生长。本研究结果显示, 重楼皂苷VII可降低裸鼠移植瘤体积、质量, 促进裸鼠移植瘤细胞凋亡, 表明重楼皂苷VII对胰腺癌裸鼠移植瘤生长具有抑制作用。

细胞凋亡分为外源性凋亡途径、内源性凋亡途径和内质网应激途径^[23]。Caspase 家族是细胞凋亡过程中的关键元件, 可以通过与众多蛋白因子的相互作用调控细胞凋亡, Caspase 家族成员 Caspase-3 是细胞凋亡过程中的主要效应因子^[24]。蒲凤萍等^[25]研究发现, 升高 Caspase-3 活性可促进

胰腺癌细胞凋亡。本研究结果表明, 重楼皂苷VII能上调胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Caspase-3 蛋白的表达。

内在凋亡途径中的关键事件是线粒体外膜的透化, 其响应于各种刺激而发生, 并且受若干细胞质蛋白调节, 包括 Bcl-2 家族成员^[26]。抗细胞凋亡成员 Bcl-2, 可防止细胞凋亡; 而促凋亡成员 Bax 位于线粒体外膜或细胞质, 并在应激下寡聚化, 促进线粒体释放因子, 从而引发细胞凋亡^[27]。Zhang 等^[28]研究发现, 下调 Bcl-2 蛋白表达、上调 Bax 蛋白表达可促进 BxPc-3 人胰腺癌细胞凋亡。王云检等^[29]研究发现, 促进 Bax 表达、降低 Bcl-2/Bax 的比值可对裸鼠胰腺癌皮下移植瘤有促凋亡作用。本研究结果表明, 重楼皂苷VII能上调胰腺癌裸鼠移植瘤组织 Bax、下调 Bcl-2 蛋白表达。

综上所述, 重楼皂苷VII可有效抑制裸鼠胰腺癌移植瘤的生长, 其机制可能与上调 Caspase-3、Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达、从而促进细胞凋亡有关。本研究结果展示了重楼皂苷VII治疗胰腺癌的潜力, 该药值得进一步深入研究和挖掘, 尤其是要针对其耐药性监测的问题。

参考文献:

- [1] LIN Q J, YANG F, JIN C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in china[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 7988-8003.
- [2] WOLFGANG C L, HERMAN J M, LAHERU D A, et al. Recent progress in pancreatic cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(5): 318-348.
- [3] SARKAR F H, BANERJEE S, LI Y W. Pancreatic cancer: pathogenesis, prevention and treatment[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 224(3): 326-336.
- [4] CASTELLANOS E H, CARDIN D B, BERLIN J D. Treatment of early-stage pancreatic cancer[J]. Oncology(Williston Park), 2011, 25(2): 182-189.
- [5] CAMPEN C J, DRAGOVICH T, BAKER A F. Management strategies in pancreatic cancer[J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(7): 573-584.
- [6] CHEN Y S, HE Y, CHEN C, et al. Growth inhibition by pennogenyl saponins from rhizoma paridis on hepatoma xenografts in nude mice[J]. Steroids, 2014, 83: 39-44.
- [7] ZHANG W J, ZHANG D, MA X, et al. Paris saponin VII suppressed the growth of human cervical cancer hela cells[J]. Eur J Med Res, 2014, 19(1): 41.
- [8] LI Y H, FAN L, SUN Y, et al. Paris saponin VII from trillium tschonoskii reverses multidrug resistance of adriamycin-resistant

- MCF-7/ADR cells via p-glycoprotein inhibition and apoptosis augmentation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 728-734.
- [9] LI Y, SUN Y, FAN L, et al. Paris saponin VII inhibits growth of colorectal cancer cells through ras signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(2): 150-157.
- [10] 魏晓露, 杨健, 王宏洁, 等. 华蟾素蟾毒配基对小鼠脾淋巴细胞免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 92-97.
- [11] MA Y K, WU Q, LI X, et al. Pancreatic cancer: from bench to bedside[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(23): 458.
- [12] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [13] MILLER M S, ALLEN P, BRENTNALL T A, et al. Pancreatic cancer chemoprevention translational workshop: meeting report[J]. *Pancreas*, 2016, 45(8): 1080-1091.
- [14] WANG W B, ZHAO L J, WEI X J, et al. MicroRNA-320a promotes 5-FU resistance in human pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27641.
- [15] YANG X, HAO J, ZHU C H, et al. Survival benefits of western and traditional chinese medicine treatment for patients with pancreatic cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26): e1008-e1008.
- [16] LISZKA L, PAJAK J, MROWIEC S, et al. Age distribution patterns of patients with conventional ductal adenocarcinoma of the pancreas. A single-institution study of 580 cases reevaluated using current histopathological diagnostic criteria[J]. *Pol J Pathol*, 2010, 61(2): 65-77.
- [17] LI Y W, ELLIS K L, ALI S, et al. Apoptosis-inducing effect of chemotherapeutic agents is potentiated by soy isoflavone genistein, a natural inhibitor of NF-kappaB in BxPC-3 pancreatic cancer cell line[J]. *Pancreas*, 2004, 28(4): e90-e95.
- [18] MAN S L, GAO W Y, WEI C L, et al. Anticancer drugs from traditional toxic chinese medicines[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(10): 1449-1465.
- [19] ZHANG C, JIA X J, BAO J L, et al. Polyphyllin VII induces apoptosis in hepG2 cells through ROS-mediated mitochondrial dysfunction and MAPK pathways[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 58.
- [20] AN W X, LAI H L, ZHANG Y Y, et al. Apoptotic pathway as the therapeutic target for anticancer traditional Chinese medicines[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 758.
- [21] BAO Y, YUAN Y Z, XIA L, et al. Neutral lipid isolated from endosperm of job's tears inhibits the growth of pancreatic cancer cells via apoptosis, G2/M arrest, and regulation of gene expression[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(7): 1046-1053.
- [22] LIN S Z, WEI W T, CHEN H, et al. Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42146.
- [23] 王佳, 高峰, 张春兵. 川芎嗪对二甲酰胺引起的PC12细胞损伤的保护作用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 5: 302-306.
- [24] 杜媛, 冯一中, 李峰. 胰腺癌中livin、caspase-3的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2009, 6: 610-614.
- [25] 蒲凤萍, 赵丽萍, 刘江伟, 等. 二甲双胍联合塞来昔布对胰腺癌细胞增殖及caspase-3活性的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(17): 3225-3229.
- [26] VAUXDL, CORYS, ADAMSJM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells[J]. *Nature*, 1988, 335(6189): 440-442.
- [27] 赵舒杨, 雷艳杰, 马世杰, 等. 龙葵碱联合KLF16基因对胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4): 303-309.
- [28] ZHANG L, FANG Y, XU X F, et al. Moscatilin induces apoptosis of pancreatic cancer cells via reactive oxygen species and the JNK/SAPK pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1195-1203.
- [29] 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, 470.

【责任编辑：侯丽颖】