



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.005
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(9):1060-1068.

· 基础研究 ·

隐丹参酮对胰腺癌细胞生物学行为的影响及作用机制

黄治伟¹, 谭鹏^{1,2}, 杜毅超^{1,2}, 石昊¹, 陈浩¹, 钱保林¹, 刘羽³, 付文广^{1,2}, 李秋¹

[西南医科大学附属医院 1. 普通外科(肝胆) 2. 四川省院士(专家)工作站, 四川 泸州 646000; 3. 西昌市人民医院 普通外科, 四川 凉山 615000]

摘要

背景与目的: 胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 尽管目前针对胰腺癌的治疗方式在不断发展, 患者预后仍然很差。隐丹参酮(CPT)是从植物丹参中提取的具有多种活性的单体, 已被证实对宫颈癌、前列腺癌等有抗癌作用, 但其对胰腺癌的作用尚不清楚, 本研究通过体外实验探讨 CPT 对胰腺癌细胞生长和迁移的影响及相关机制, 为相关的临床治疗药物研发提供理论和实验依据。

方法: 采用人胰腺癌 BxPC-3 细胞和 SW1990 细胞为研究对象, 用 3 个浓度(10、20、40 $\mu\text{mol/L}$)的 CPT 处理该两种胰腺癌细胞不同时间(0、1、2、3 d)后, 用 CCK-8 法检测 CPT 对细胞活力影响的浓度与时间效应; 用以上 3 个浓度的 CPT 处理两种胰腺癌细胞 24 h 后, 分别用克隆形成实验、划痕实验、Transwell 实验检测对细胞克隆形成能力、迁移能力、侵袭能力的变化; 用 20 $\mu\text{mol/L}$ CPT 处理 BxPC-3 和 SW1990 细胞 1、2、3 d 后, 用 Western blot 检测 Akt、磷酸化 Akt(p-Akt)以及上皮-间质转化(EMT)相关蛋白 vimentin、E-cadherin 与细胞周期相关蛋白 CDK4、cyclin D1 的表达。对照组细胞均只采用溶剂(DMSO)处理。

结果: 与各自对照组比较, CPT 处理后的两种胰腺癌细胞的生长被明显抑制, 且呈时间与浓度依赖性(均 $P < 0.05$); 划痕愈合程度、相对克隆形成率、侵袭细胞数均明显降低, 且呈浓度依赖性(均 $P < 0.05$); Akt、p-Akt、vimentin、E-cadherin、CDK4、cyclin D1 蛋白的表达均明显下调, 且呈时间依赖性(均 $P < 0.05$)。

结论: CPT 能有效抑制胰腺癌细胞的生长和迁移, 其作用机制可能与其下调 Akt 的表达, 并进一步导致胰腺癌细胞生长周期阻滞及抑制 EMT 过程有关。

关键词

胰腺肿瘤; 隐丹参酮; 原癌基因蛋白质 p-Akt; 细胞增殖; 肿瘤浸润

中图分类号: R735.9

Influence of cryptotanshinone on biological behaviors of pancreatic cancer cells and the action mechanism

HUANG Zhiwei¹, TAN Peng^{1,2}, DU Yichao^{1,2}, SHI Hao¹, CHEN Hao¹, QIAN Baolin¹, LIU Yu³, FU Wenguang^{1,2}, LI Qiu¹

[1. Department of General Surgery (Hepatobiliary) 2. Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of General Surgery, Xichang People's Hospital, Liangshan, Sichuan 615000, China]

基金项目: 四川省科学技术厅科技计划基金资助项目(2018JY0283); 四川省卫生健康委员会科研课题基金资助项目(19PJ285)。

收稿日期: 2020-07-01; **修订日期:** 2020-08-23。

作者简介: 黄治伟, 西南医科大学附属医院硕士研究生, 主要从事胰腺癌的发病机制方面的研究。

通信作者: 李秋, Email: 354145933@qq.com

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is a highly malignant tumor of the digestive system. Although the current treatment for pancreatic cancer is constantly evolving, the prognosis of pancreatic cancer patients is still poor. Cryptotanshinone (CPT) is a monomer extracted from Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza* with variety of activities, which has been proven to have anti-cancer potential against cervical cancer and prostate cancer, etc. However, its effect on pancreatic cancer is still unclear. This study was conducted to investigate the effect of CPT on the growth and migration of pancreatic cancer cells in vitro and the possible mechanism, so as to provide theoretical and experimental basis for the development of relevant drugs for clinical use.

Methods: The human pancreatic cancer BxPC-3 and SW1990 cells were used as study subjects. In these two types of pancreatic cancer cells, the concentration and time effects of CPT on cell viability were determined after treatment with different concentrations (10, 20 and 40 $\mu\text{mol/L}$) of CPT for different times (0, 1, 2 and 3 d); the changes in abilities of colony formation, migration and invasion after treatment with above concentrations of CPT for 24 h were determined by colony forming assay, scratch wound healing assay and Transwell assay, respectively; the expressions of Akt, phosphorylated Akt (p-AKT), and the epithelial-mesenchymal transition (EMT)-associated proteins vimentin and E-cadherin as well as the cell cycle-related proteins CDK4, cyclin D1 after treatment with 20 $\mu\text{mol/L}$ CPT for different times were determined by Western blot analysis. The cells for control were treated with the vehicle (DMSO) only.

Results: In the two types of pancreatic cancer cells compared with corresponding control group, the growth abilities were significantly inhibited after CPT treatment, with a concentration- and time-dependent manner (all $P < 0.05$); the degree of wound healing, relative colony formation rate and number of invading cells were significantly reduced, with a concentration-dependent manner (all $P < 0.05$); the protein expressions of Akt, p-Akt, vimentin and E-cadherin, CDK4 and cyclin D1 were all significantly down-regulated, with a time-dependent manner (all $P < 0.05$).

Conclusion: CPT can effectively inhibit the growth and migration of pancreatic cancer cells, and the mechanism may be probably associated with its downregulating the expression of Akt and thereby, cause the cell cycle arrest and inhibition of the EMT process of the pancreatic cancer cells.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Cryptotanshinone; Proto-Oncogene Proteins p-Akt; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤,其发病率在消化道肿瘤里排名第6位。由于胰腺特殊的解剖学位置,及肿瘤早期症状不典型,患者就诊时多已是晚期,因此临床治疗预后极差^[1]。目前临床治疗胰腺癌的方式首选手术,但确诊后仅有20%的患者适合手术,且术后复发率高达80%,对于局部晚期不能切除或者转移性胰腺癌的患者,可采用吉西他滨、舒尼替尼等进行化疗或靶向药物治疗,有研究^[2]表明,化疗及靶向药物联合使用比单独用药具有更好的疗效。尽管近年来胰腺癌的诊治获得了一定的发展,但患者的5年总体生存率仍低于10%,究其原因还是癌细胞的高生长性与转移性^[3-4]。因此,研发新药物用以抑制癌细胞的

增殖与转移是治疗胰腺癌的基础。

中医药用于肿瘤的治疗在我国由来已久,其作用靶点多、疗效显著等优势使得越来越多的中草药研发得以开展^[5]。隐丹参酮(cryptotanshinone, CPT)是一种从植物丹参中提取的天然产物,除具有抗炎、抗纤维化的作用外还能抑制肿瘤细胞的生长,如宫颈癌细胞、前列腺癌细胞等^[6-9]。但其对胰腺癌细胞抑制作用的机制鲜有报道。本实验旨在研究隐丹参酮对人胰腺癌细胞BxPC-3及SW1990生长和迁移的影响,及其潜在的分子机制,为其作为胰腺癌的临床治疗手段提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人胰腺癌细胞株BxPC-3和SW1990, 购自中国科学院细胞库。隐丹参酮(分子式: $C_{19}H_{20}O_3$), 纯度 $\geq 98\%$, 规格20 mg/瓶, 货号SC8640, 购自北京索莱宝科技有限公司; RIPA强裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒、超敏ECL化学发光试剂盒、CCK-8试剂、结晶紫染色液均购自上海碧云天生物技术有限公司; CDK4抗体、GAPDH抗体、山羊抗鼠IgG二抗、山羊抗兔IgG二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司; vimentin抗体购自武汉塞维尔生物技术有限公司; Akt抗体购自成都正能生物技术有限公司; p-Akt抗体购自上海碧云天生物技术有限公司

1.2 实验方法

1.2.1 细胞的培养、分组及处理 采用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素的DMEM培养基培养人胰腺癌细胞株BxPC-3和SW1990, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中进行常规培养传代, 取对数期细胞进行实验。BxPC-3和SW1990细胞分别分为4组: 对照组(DMSO)以及低、中、高3个浓度(10、20、40 $\mu\text{mol}/\text{L}$) CPT处理组。

1.2.2 细胞的活力检测 取对数生长期细胞, 调整细胞浓度, 将实验组与对照组BxPC-3和SW1990细胞以 2×10^3 /孔接种于96孔板中培养, 每组设置5个重复, 分别在0、1、2、3 d时, 加入CCK-8试剂, 继续培养1 h后, 用全光谱分光光度计测量光密度($\text{OD}_{450\text{nm}}$)。

1.2.3 克隆形成实验观察细胞克隆形成的能力 将实验组及对照组的BxPC-3和SW1990细胞以 2×10^3 /孔均匀接种于6孔板中, 每组设置3个重复, 培养24 h后将液体换为正常培养基, 连续培养10 d, 甲醇固定30 min后PBS洗净, 用结晶紫染色液染色25 min, PBS洗净, 拍照并对镜下细胞数多于50个细胞的克隆细胞团计数, 计算相对克隆形成率 = 实验组克隆数 / 对照组克隆数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 细胞划痕实验观察细胞迁移能力的改变 将对数生长期的BxPC-3和SW1990细胞均匀接种于6孔板中, 每组设置3个重复, 当细胞密度达到6孔板80%~90%时, 用无菌枪头在培养皿中央划出直线, 换液时, 实验组给予CPT(10、20、40 $\mu\text{mol}/\text{L}$)处理24 h, 对照组给予等量DMSO处

理, 分别在0 h和24 h时置于显微镜下观察并拍照。计算划痕愈合程度 = (24 h划痕距离 - 0 h划痕距离) / 0 h划痕距离 $\times 100\%$ 。

1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭能力 DMEM培养基与Matrigel基质胶与冰上等比混匀, 每个Transwell小室加入100 μL 震荡混匀, 将小室连同24孔板置于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中凝固, 实验组和对照组细胞以 2×10^5 /孔铺于小室中, 每组设置3个重复, 继续培养24 h后将滤膜固定在4%多聚甲醛中并用结晶紫染色, 拍照后对细胞进行计数。

1.2.6 Western blot检测 采用浓度为20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的CPT处理BxPC-3和SW1990细胞, 将等量的DMSO处理作为对照, 分别在1、2、3 d时收集细胞, 加入裂解液充分裂解, 提取上清液, BCA法测定蛋白浓度, 加入SDS-PAGE蛋白上样缓冲液, 煮沸制备成样品, 经SDS-PAGE凝胶电泳, 冰浴恒流转膜后5%BSA室温封闭。加入1:1 000稀释的Akt、p-Akt、vimentin、E-cadherin、CDK4、cyclin D1、GAPDH一抗4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 二抗孵育后显影, 并对灰度值进行分析。

1.3 统计学处理

计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析, 经正态性检验和方差齐性检验后, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CPT对BxPC-3和SW1990细胞活力的影响

不同浓度CPT作用于人胰腺癌细胞株BxPC-3和SW1990不同时间后, CCK-8法检测细胞活力。与对照组比较, 低、中、高3个浓度CPT处理组细胞活力明显降低, 且作用时间越长, 细胞活力越低(均 $P < 0.05$) (图1)。提示CPT能明显抑制胰腺癌细胞的生长, 且呈浓度和时间依耐性。

2.2 CPT对BxPC-3和SW1990细胞克隆形成能力的影响

不同浓度CPT处理BxPC-3和SW1990细胞24 h后更换为正常培养基, 继续培养10 d, 观察细胞克隆形成情况并计算相对克隆形成率, 结果显示, CPT处理后细胞克隆形成数量明显减少, 并且CPT浓度越大, 抑制作用越强($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图2)。

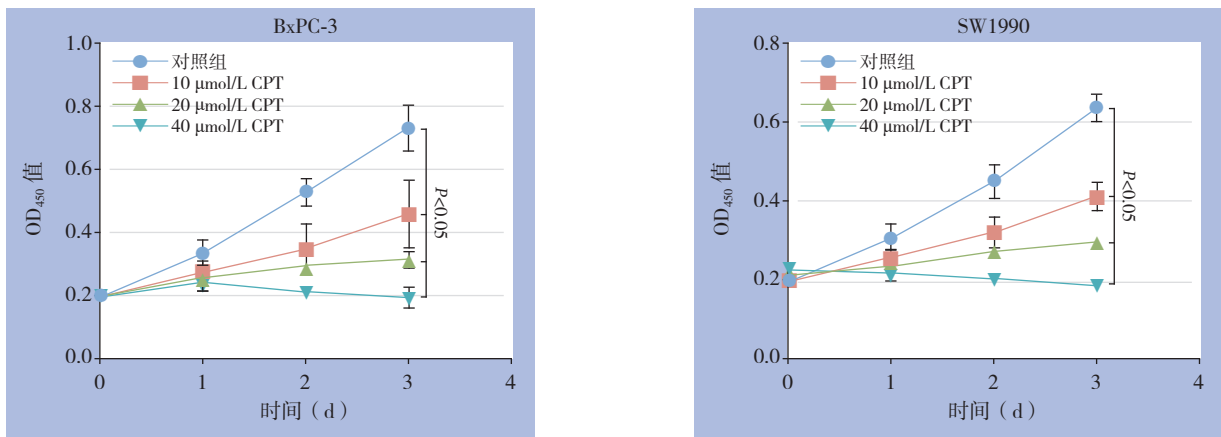


图 1 不同浓度 CPT 处理不同时间对 BxPC-3 和 SW1990 细胞活力的影响

Figure 1 Effects of treatment of different concentrations of CPT for different times on the viability of BxPC-3 and SW1990 cells

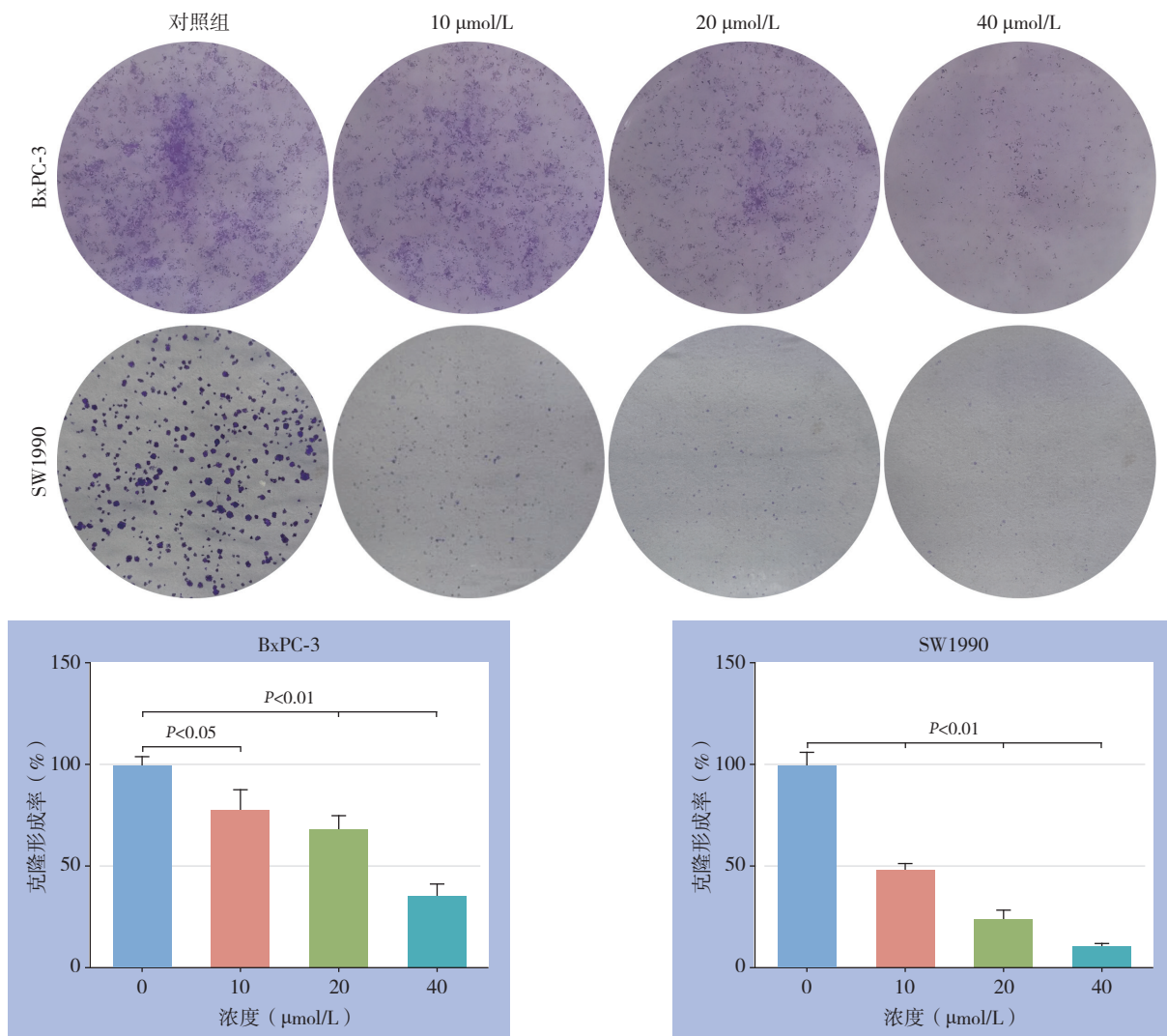


图 2 不同浓度的 CPT 对人胰腺癌细胞株 BxPC-3 和 SW1990 细胞克隆形成能力的影响

Figure 2 Effects of different concentrations of CPT on the colony forming ability of human pancreatic cancer BxPC-3 and SW1990 cells

2.3 CPT 对 BxPC-3 和 SW1990 细胞迁移能力的影响

不同浓度药物作用 24 h 后, BxPC-3 细

胞划痕愈合程度分别为 (58.20 ± 2.67) %、(23.45 ± 10.00) %、(17.05 ± 3.79) %, 对照组为 (84.93 ± 9.19) %, SW1990 细胞对照组与药

物处理组划痕愈合程度分别 (53.72 ± 3.40) %、(6.36 ± 0.20) %，两种细胞对照组与实验组之间差异均有统计学意义 (P<0.05或P<0.01) (图3)。

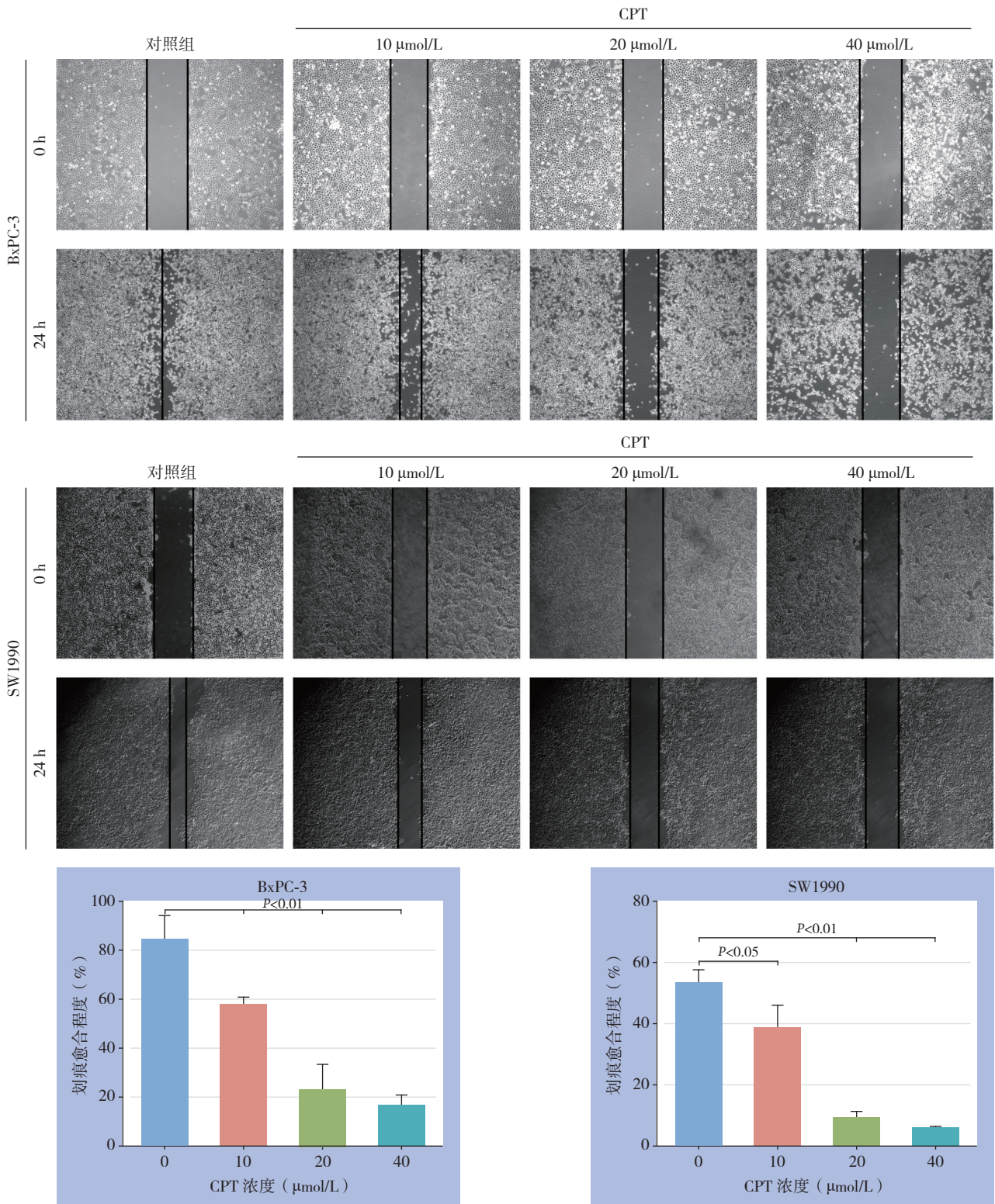


图 3 不同浓度的 CPT 处理 24 h 对 BxPC-3 和 SW1990 细胞迁移能力的影响

Figure 3 Effect of treatment of different concentrations of CPT for 24 h on migration abilities of BxPC-3 and SW1990 cells

2.4 CPT 对 BxPC-3 和 SW1990 细胞侵袭能力的影响

不同浓度CPT处理BxPC-3和SW1990细胞24 h后, 与对照组比较, 穿过基质胶的细胞数量明显

减少, 表明CPT能够有效降低胰腺癌细胞的侵袭力, 并且这一作用具有浓度依赖性 (均 $P < 0.01$) (图4)。

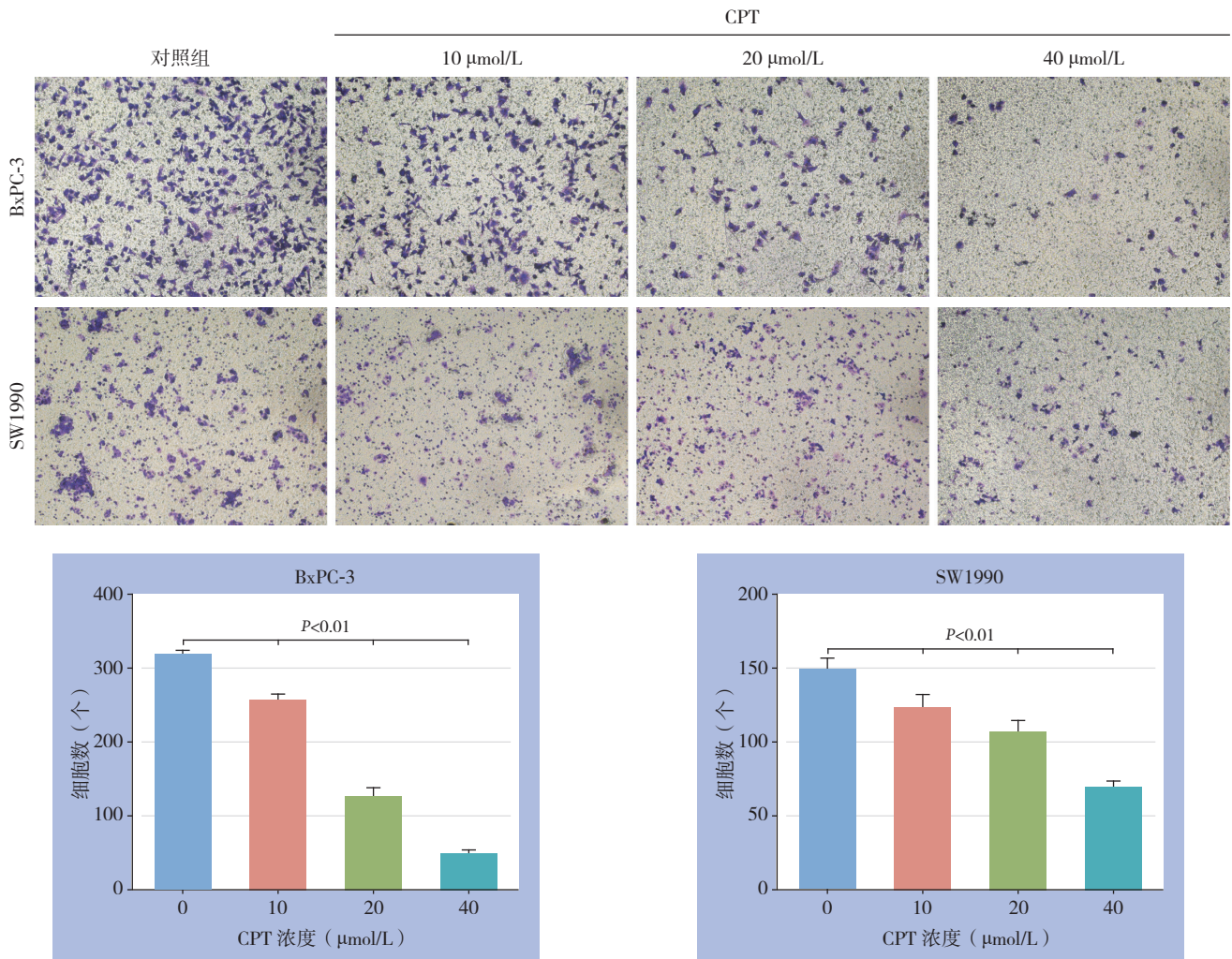


图4 不同浓度的CPT处理24 h对BxPC-3和SW1990细胞侵袭能力的影响

Figure 4 Effect treatment of different concentrations of CPT for 24 h on the invasion ability of BxPC-3 and SW1990 cells

2.5 CPT 对 BxPC-3 和 SW1990 细胞 Akt 相关蛋白表达的影响

CPT 20 μmol/L处理细胞1、2、3 d后, Akt、p-Akt、蛋白随着时间的延长, 表达量逐渐下降, EMT相关蛋白vimentin、E-cadherin以及细胞周

期相关蛋白CDK4、cyclin D1的表达也在逐渐下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) (图5), 表明CPT可能通过影响Akt的表达, 并进一步下调vimentin、E-cadherin、CDK4、cyclin D1的表达。

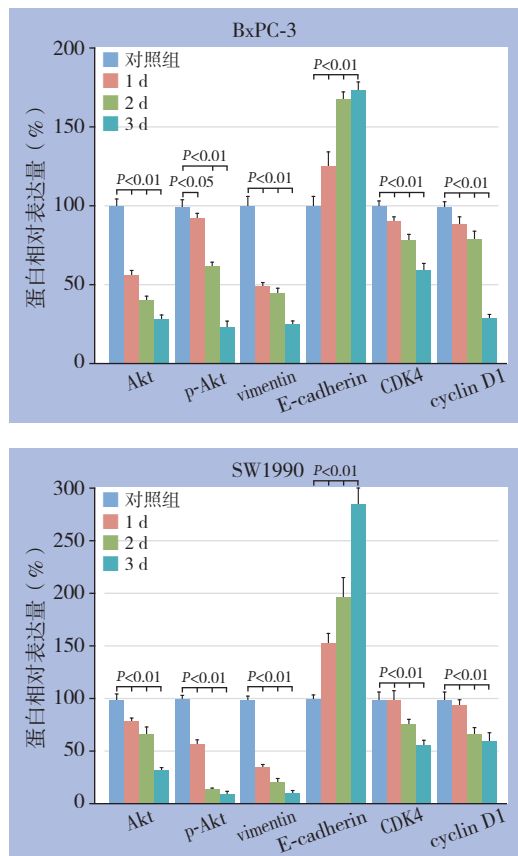
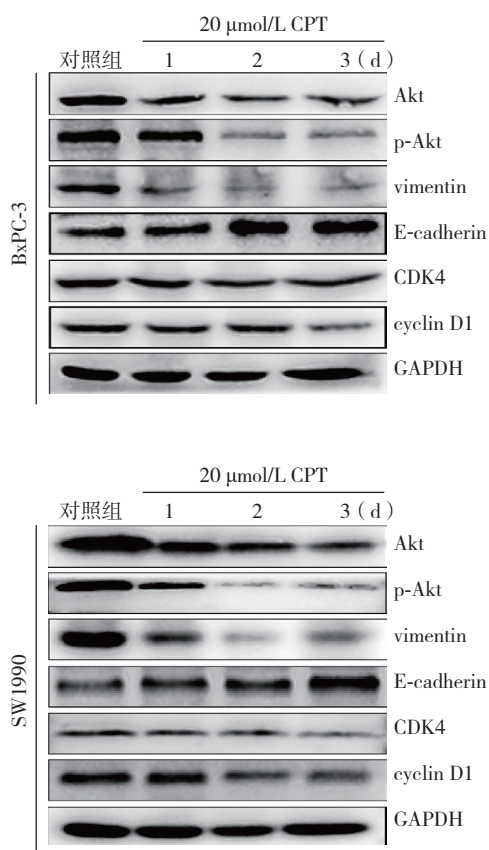


图 5 CPT 对 BxPC-3 和 SW1990 细胞 Akt、EMT 相关蛋白、细胞周期相关蛋白表达的影响
Figure 5 Effect of CPT on expressions of Akt, EMT-associated proteins and cell cycle-related proteins

3 讨论

胰腺癌早期诊断的不明确性以及癌细胞的高生长与转移能力导致患者死亡率增加, 仅 15%~20% 的患者在诊断时为早期, 具有手术指征, 并且术前采用新辅助治疗可在一定程度上延长患者术后的生存时间^[10-11]。对于失去手术指征, 或不能耐受手术的患者, 目前常用 5-氟尿嘧啶和吉西他滨单独或联合化疗, 化疗药物能促进肿瘤细胞的凋亡, 但同时正常组织细胞也具有抑制作用, 因此治疗效果仍不理想^[12-13]。而对于局部晚期不能切除或者转移性胰腺癌的患者, 可采用厄洛替尼、舒尼替尼、依维莫司等进行靶向治疗, 但其治疗费用太过昂贵, 且大多药物在我国内地还未上市。因此, 新治疗药物的研发, 用以抑制胰腺癌细胞的生长与转移, 是一个亟待解决的问题。

CPT 是一种从药用植物丹参中提取的天然产物, 除对心血管系统、神经系统等良性疾患有良好的治疗效果外^[14-16], 还被证实具有多种抗癌作用。叶欢等^[17]总结国内外研究发现, CPT 可抑制

肿瘤细胞的多种生物学行为, 对肿瘤的生长、侵袭等诸多过程产生影响。其菲醌结构中的菲环能够抑制肿瘤细胞 DNA 的合成, 并通过抑制 STAT3 磷酸化及降低核转位过程, 下调细胞周期蛋白表达, 引起细胞周期阻滞在 G₁/G₀ 阶段, 从而抑制肿瘤细胞的增殖; 并且 CPT 可有效阻碍 HIF-1 α 与 VEGF 启动子结合, 发挥抗肿瘤血管生成的作用; 此外, CPT 通过影响凋亡相关基因 p53、Bcl-2 等的表达, 启动肿瘤细胞凋亡过程; 而在肿瘤细胞侵袭过程中, CPT 可通过抑制 ICAM-1、VCAM-1 以及 MMP-9 的表达, 降低肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[18-21]。

Akt 作为关键蛋白, 在胃癌、食管癌、胰腺癌以及肝癌等众多肿瘤的生长、侵袭、迁移中发挥着重要作用, Akt 的高表达加快了许多肿瘤的恶性进程, 如增殖加快, 侵袭、迁移能力增强以及 EMT 的发生等^[22-27]。近来研究表明, Akt 蛋白是 CPT 发挥抗癌作用的重要靶点, Kim 等^[28]发现 CPT 可下调 Akt/GSK3 β 通路蛋白表达, 从而抑制非小细胞肺癌增殖, 诱导细胞凋亡; Zhang 等^[29]通过体内实验探究发现, CPT 可通过抑制 Akt/mTOR 通

路,降低结肠癌的侵袭和迁移能力。已有研究^[30]发现,CPT可通过降低STAT3的表达,抑制胰腺癌细胞增殖,并诱导凋亡,但其对胰腺癌细胞侵袭和迁移能力的影响暂未报道,并且CPT是否能抑制胰腺癌的EMT进程仍未可知,而Akt作为加速肿瘤恶性生物学行为的重要蛋白,CPT能否通过下调Akt的表达而发挥抗胰腺癌的作用仍需探究。

本实验采用不同浓度的CPT处理胰腺癌BxPC-3和SW1990细胞,结果显示,CPT能够明显抑制胰腺癌细胞的生长及迁移能力,并且具有浓度依赖性。CDK4作为调控细胞周期的关键蛋白,随着20 μmol/L CPT处理胰腺癌细胞时间的延长,表达逐渐下降,其下游cyclin D1表达也随着CDK4的下调而减少,这表明CPT可能导致了BxPC-3和SW1990细胞生长周期阻滞,从而抑制了生长。EMT标志蛋白vimentin以及E-cadherin蛋白的表达也随着CPT作用时间的延长而下调,表明CPT能够抑制胰腺癌的EMT过程,降低胰腺癌的恶性程度。此外,本研究进一步检测了PI3K/Akt通路中的关键蛋白Akt及其磷酸化后p-Akt的表达情况,结果发现,CPT可明显下调Akt蛋白总量,提示CPT下调磷酸化Akt的表达可能是通过下调总Akt蛋白表达引起的,并不是通过抑制Akt的磷酸化过程引起的。而总Akt蛋白表达的减少,则可能是由上游PI3K的表达变化所引起的,但本研究中未检测Akt上游PI3K的变化,在后续的研究中将考虑进一步完善。

综上所述,本研究通过体外实验发现,Akt可能是CPT抑制胰腺癌细胞生物学特性的机制中的一个重要节点。CPT能够同时下调Akt及p-Akt的表达,并进一步影响CDK4、cyclin D1、vimentin以及E-cadherin的表达,从而抑制BxPC-3和SW1990细胞的生长和迁移能力,同时影响其EMT的进程。但其确切机制还有待深入研究,接下来还需在胰腺癌异种移植瘤模型上进一步验证CPT对胰腺癌的抑制作用,并且该药对临床患者的安全性及疗效还有待评估。本研究为进一步将CPT作为治疗胰腺癌的潜在药物提供了重要的理论依据。

参考文献

- [1] 丁珏宁君,计凤鸣,王斌,等.胰腺癌诊治的研究进展[J].医学理论与实践,2019,32(23):3793-3795. doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2019.23.011.
- [2] Ding YNJ, Ji FM, Wang B, et al. Research progress of diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2019, 32(23):3793-3795. doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2019.23.011.
- [3] Taieb J, Abdallah R. How I treat pancreatic cancer[J]. ESMO Open, 2020, 4(Suppl 2):e000818. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000818.
- [4] Zhang X, Ma N, Yao W, et al. RAD51 is a potential marker for prognosis and regulates cell proliferation in pancreatic cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:356. doi: 10.1186/s12935-019-1077-6.
- [5] 陈伟业,邢宏松,江帆,等.长链非编码RNA HOST2对胰腺癌细胞增殖迁移和侵袭的影响[J].中国普通外科杂志,2019,28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006.
- [6] Chen WY, Xing HS, Jiang F, et al. Effects of long non-coding RNA HOST2 on proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006.
- [7] Stone R. BIOCHEMISTRY: Lifting the Veil on Traditional Chinese Medicine[J]. Science, 2008, 319(5864):709-710. doi: 10.1126/science.319.5864.709.
- [8] Gao H, Huang L, Ding F, et al. Simultaneous purification of dihydrotanshinone, tanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activities investigation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):8460. doi: 10.1038/s41598-018-26828-0.
- [9] Lo SH, Hsu CT, Niu HS, et al. Cryptotanshinone Inhibits STAT3 Signaling to Alleviate Cardiac Fibrosis in Type 1-like Diabetic Rats[J]. Phytother Res, 2017, 31(4):638-646. doi: 10.1002/ptr.5777.
- [10] 叶因涛,徐文清,仲巍.隐丹参酮对宫颈癌Hela细胞增殖及细胞凋亡的影响[J].中国中药杂志,2010,35(1):118-121. doi:10.4268/cjcm20100125.
- [11] Ye YT, Xu WQ, Zhong W. Effects of cryptotanshinone on proliferation and apoptosis of Helacell line of cervical cancer[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35(1):118-121. doi:10.4268/cjcm20100125.
- [12] Kim EJ, Kim SY, Kim SM, et al. A novel topoisomerase 2a inhibitor, cryptotanshinone, suppresses the growth of PC3 cells without apparent cytotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 330:84-92. doi: 10.1016/j.taap.2017.07.007. E.
- [13] 毛铁波,崔玖洁,王理伟.从基础到临床:2019年胰腺癌研究进展[J].中国癌症杂志,2020,30(2):81-89. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.02.001.
- [14] Mao TB, Cui JJ, Wang LW. Research progress in pancreatic cancer in 2019 from experimental study to clinical evaluation[J]. China Oncology, 2020, 30(2):81-89. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.02.001.
- [15] 杨永超,李宜雄.胰腺癌外科治疗的历史和现状[J].中国普通外科杂志,2018,27(3):269-283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.

- Yang YC, Li YX. The surgical treatment of pancreatic cancer: history and present state[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):269-283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.
- [12] Vonderheide RH, Bajor DL, Winograd R, et al. CD40 immunotherapy for pancreatic cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(5):949-954. doi: 10.1007/s00262-013-1427-5.
- [13] 史亚敏, 鲁悦, 武鑫, 等. 胰腺癌的靶向治疗药物研究进展[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(4):241-243. doi:10.5428/pcar20190401. Shi YM, Lu R, Wu X, et al. Research advances in targeted therapeutic drugs of pancreatic cancer[J]. Pharmaceutical Care and Research, 2019, 19(4):241-243. doi:10.5428/pcar20190401.
- [14] Kwon H, Cho E, Jeon J, et al. Cryptotanshinone enhances neurite outgrowth and memory via extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 136:111011. doi: 10.1016/j.fct.2019.111011.
- [15] Zhu W, Qiu W, Lu A. Cryptotanshinone exhibits therapeutical effects on cerebral stroke through the PI3K/AKT-eNOS signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6):9361-9366. doi: 10.3892/mmr.2017.7824.
- [16] Bai T, Yang K, Qin C, et al. Cryptotanshinone ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by inhibiting apoptosis and inflammatory response[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(5):420-429. doi: 10.1111/bcpt.13275.
- [17] 叶欢, 阮君山, 王少明. 隐丹参酮抗肿瘤转移的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, (7):893-896. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2014.07.002. Ye H, Ruan JS, Wang SM. Research progress on anti-tumor metastasis of cryptotanshinone[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2014, (7):893-896. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2014.07.002.
- [18] Ji Y, Liu Y, Xue N, et al. Cryptotanshinone inhibits esophageal squamous-cell carcinoma in vitro and in vivo through the suppression of STAT3 activation[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:883-896. doi: 10.2147/OTT.S187777.
- [19] Jin L, Wu Z, Wang Y, et al. Cryptotanshinone attenuates the stemness of non-small cell lung cancer cells via promoting TAZ translocation from nuclear to cytoplasm[J]. Chin Med, 2020, 15:66. doi: 10.1186/s13020-020-00348-4.
- [20] Xu X, Wu L, Zhou X, et al. Cryptotanshinone inhibits VEGF-induced angiogenesis by targeting the VEGFR2 signaling pathway[J]. Microvasc Res, 2017, 111:25-31. doi: 10.1016/j.mvr.2016.12.011.
- [21] Shin WS, Park MK, Lee YH, et al. The catalytically defective receptor protein tyrosine kinase EphA10 promotes tumorigenesis in pancreatic cancer cells[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9):3292-3302. doi: 10.1111/cas.14568.
- [22] Liu J, Shanguan Y, Sun J, et al. BAIAP2L2 promotes the progression of gastric cancer via AKT/mTOR and Wnt3a/ β -catenin signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129:110414. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110414.
- [23] Wang J, Fang Y, Liu T. TRIM32 Promotes the Growth of Gastric Cancer Cells through Enhancing AKT Activity and Glucose Transportation[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:4027627. doi: 10.1155/2020/4027627.
- [24] Zhang L, Liang H, Xin Y. Cucurbitacin E inhibits esophageal carcinoma cell proliferation, migration, and invasion by suppressing Rac1 expression through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(8):847-855. doi: 10.1097/CAD.0000000000000961.
- [25] Liu X, Li T, Huang X, et al. DEPDC1B promotes migration and invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma by activating the Akt/GSK3 β /Snail pathway[J]. Oncol Lett, 2020, 20(5):146. doi: 10.3892/ol.2020.12009.
- [26] Jiang J, Bai J, Qin T, et al. NGF from pancreatic stellate cells induces pancreatic cancer proliferation and invasion by PI3K/AKT/GSK signal pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10):5901-5910. doi: 10.1111/jcmm.15265.
- [27] Wu Z, Ai X, Hu H, et al. Hematopoietic-substrate-1 associated protein X-1 (HAX-1) regulates liver cancer cells growth, metastasis, and angiogenesis through Akt[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(9):1223-1233. doi: 10.1080/15384047.2019.1617562.
- [28] Kim S, Kang O, Kwon D, et al. Cryptotanshinone Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis of NSCLC Cells through the PI3K/Akt/GSK-3 β Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9):2739. doi: 10.3390/ijms19092739.
- [29] Zhang L, Chen C, Duanmu J, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1 α nuclear translocation[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65:429-437. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.035.
- [30] Ge Y, Yang B, Chen Z, et al. Cryptotanshinone suppresses the proliferation and induces the apoptosis of pancreatic cancer cells via the STAT3 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):7782-7788. doi: 10.3892/mmr.2015.4379.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 黄治伟, 谭鹏, 杜毅超, 等. 隐丹参酮对胰腺癌细胞生物学行为的影响及作用机制[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(9):1060-1068. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.005

Cite this article as: Huang ZW, Tan P, Du YC, et al. Influence of cryptotanshinone on biological behaviors of pancreatic cancer cells and the action mechanism[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(9):1060-1068. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.005