

草豆蔻活性组分对人胰腺癌细胞裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的抑制作用及机制[△]

梁刚^{1*}, 黄健麟^{2,3}, 王健¹, 张丹², 刘明华^{2#} (1. 西南医科大学附属中医医院药剂科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 3. 泸州市纳溪区人民医院药剂科, 四川 泸州 646300)

中图分类号 R965;R735.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3054-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.07



摘要 目的 探讨草豆蔻活性组分(ACAK)对人胰腺癌PANC-1细胞裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的抑制作用及机制。方法 建立人胰腺癌PANC-1细胞裸鼠移植瘤模型,并随机分为模型对照组(灌胃0.9%生理盐水)、溶媒对照组(灌胃0.5%羧甲基纤维素钠溶液)、阳性对照组(腹腔注射0.5%羧甲基纤维素钠溶液+贝伐珠单抗混悬液5 mg/kg)及ACAK 50、100、200 mg/kg组(分别灌胃0.5%羧甲基纤维素钠溶液+ACAK混悬液50、100、200 mg/kg),给药5 d后间隔2 d,持续28 d。测量并计算各组裸鼠给药后第1~28天内各时间点的肿瘤体积(TV)、相对肿瘤体积(RTV)、相对肿瘤增殖率(T/C),给药结束后称瘤重,检测裸鼠移植瘤组织微血管密度(MVD)以及血管内皮生长因子(VEGF)及其受体[fas样酪氨酸激酶-1(Flt-1)、激酶插入结构域受体(KDR)]蛋白的相对表达量。结果 ACAK给药第24天,与模型对照组比较,阳性对照组和ACAK各剂量组裸鼠的TV和RTV(ACAK 50、100 mg/kg组除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),ACAK各剂量组的T/C呈剂量依赖趋势降低;给药28 d后,阳性对照组及ACAK各剂量组裸鼠的微血管分布较稀疏,移植瘤组织中的瘤重(ACAK 50 mg/kg组除外)、MVD以及VEGF、KDR、Flt-1蛋白的相对表达量均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 ACAK具有良好的抗胰腺癌作用,其机制可能与其抑制VEGF/VEGFR信号通路进而抗胰腺癌新生血管生成有关。

关键词 草豆蔻活性组分;胰腺癌;移植瘤;血管生成;PANC-1细胞

Inhibitory effect and mechanism of active components of *Alpinia katsumadai* on tumor xenograft growth and tumor angiogenesis of human pancreatic cancer cells in nude mice

LIANG Gang¹, HUANG Jianlin^{2,3}, WANG Jian¹, ZHANG Dan², LIU Minghua² (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Luzhou Naxi District People's Hospital, Sichuan Luzhou 646300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the inhibitory effect and mechanism of the active components of *Alpinia katsumadai* (ACAK) on tumor xenograft growth and tumor angiogenesis of human pancreatic cancer PANC-1 cells in nude mice. **METHODS** A tumor xenograft model in nude mice was established using human pancreatic cancer PANC-1 cells. The mice were randomly divided into model control group (intragastric administration of 0.9% normal saline), solvent control group (intragastric administration of 0.5% carboxymethyl cellulose sodium), positive control group (intraperitoneal injection of 0.5% carboxymethyl cellulose sodium+bevacizumab suspension 5 mg/kg), and ACAK 50, 100, and 200 mg/kg groups (intragastric administration of 0.5% carboxymethyl cellulose sodium+ACAK suspension 50, 100, 200 mg/kg). The administration was carried out for 5 consecutive days followed by a 2-day interval, and this cycle was repeated for a total duration of 28 days. The tumor volume (TV), relative tumor volume (RTV), and relative tumor proliferation rate (T/C) at various time points from day 1 to day 28 after drug administration were measured and calculated for each group of nude mice. After the drug administration, the tumor weights

[△] **基金项目** 国家中医优势专科建设单位项目(No. 国中医药医政函[2024]90号);泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作面上项目(No. 2024LZXNYDJ023);泸州市科技计划项目(No. 2024SYF186)

* **第一作者** 副主任药师, 硕士。研究方向: 肿瘤药理学、医院药学。E-mail: lyxgang@126.com

通信作者 教授, 硕士。研究方向: 肿瘤药理学。E-mail: liumhvip@163.com

were measured, and microvessel density (MVD) in the tumor xenograft tissues of nude mice, as well as relative protein expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor [fas-like tyrosine kinase-1 (Flt-1), kinase insert domain receptor (KDR)] were detected. **RESULTS** On the 24th day of ACAK administration,

compared with the model control group, the TV and RTV (except for ACAK 50 and 100 mg/kg groups) of nude mice in the positive control group and ACAK dose groups were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the T/C of ACAK dose groups showed a dose-dependent decrease; the microvascular distribution of nude mice in the positive control group and ACAK dose groups was relatively sparse, and the tumor weight (except for the ACAK 50 mg/kg group), MVD, and relative expression levels of VEGF, KDR, and Flt-1 in the tumor xenograft tissues were significantly reduced ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS** ACAK has a good anti-pancreatic cancer effect, and its mechanism may be related to its inhibition of VEGF/VEGFR signaling pathway, thereby inhibiting angiogenesis in pancreatic cancer.

KEYWORDS active components of *Alpinia katsumadai*; pancreatic cancer; tumor xenograft; angiogenesis; PANC-1 cells

胰腺癌病死率居我国恶性肿瘤死亡率的第6位^[1]。由于传统化疗药物无靶向性,不良反应严重,因此基于胰腺癌特异性的靶蛋白和信号通路,研究胰腺癌发生发展的分子机制并开发新的治疗药物成为当前胰腺癌治疗领域最重要的课题之一。肿瘤血管生成已被证实具有促进肿瘤组织生长与转移的作用^[2],且已有研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在正常人胰腺组织中呈低表达,而在早期(I~II期)胰腺癌组织中呈高表达^[3]。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)家族主要包括 VEGFR-1[又称 fas 样酪氨酸激酶-1(fas-like tyrosine kinase-1, Flt-1)]、VEGFR-2[又称激酶插入结构域受体(kinase insert domain receptor, KDR)]和 VEGFR-3(又称 Flt-4)^[4]。研究发现,VEGF/VEGFR 信号通路能促进内皮细胞增殖及迁移,诱导新生血管的形成,在肿瘤微血管形成过程中发挥重要作用^[5-6],可能是靶向胰腺癌的重要信号通路。

草豆蔻为我国传统中药,功擅燥湿行气、温中止呕,主治寒湿内阻之脘腹胀满冷痛、暖气呕逆、食少纳呆^[7]。研究指出,草豆蔻的主要活性组分为山姜素和豆蔻明,具有抑制肿瘤形成的药理活性,且毒性低、安全性好^[8]。本研究团队前期采用水溶醇提法制得草豆蔻活性组分粗提物(active components of *Alpinia katsumadai*, ACAK),并证实它能够诱导肿瘤细胞自噬与凋亡^[9];同时,本研究团队亦初步观察到 ACAK 对胰腺癌细胞增殖的抑制作用呈时间-剂量依赖性^[10],但其体内抗肿瘤活性及潜在机制尚未充分阐明。基于此,本研究通过建立人胰腺癌 PANC-1 细胞裸鼠移植瘤模型,探讨 ACAK 对裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的抑制作用及机制,旨在为探索开发安全有效的抗胰腺癌新药提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

SW-CJ-1D/2G/1FD/1BU 型超净工作台购自苏州净化设备有限公司;PTX-FA110 型电子天平购自美国普力

斯特公司;CKX53 型倒置显微镜购自日本 Olympus 公司;BB150-2TCS-GP 型 CO₂ 培养箱购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;Gel Doc XR+凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司;Agilent 6470 型三重四极杆液质联用系统购自安捷伦科技(中国)有限公司。

1.2 主要药品与试剂

ACA K 为粗提物,每克相当于生药草豆蔻 14.25 g,来源于首都医科大学实验室^[10],经液相色谱-质谱联用仪分析得 ACAK 的主要成分为乔松素、豆蔻素等 9 种化合物,其中乔松素、豆蔻素的含量分别为 5.89% 和 4.99%。贝伐珠单抗注射液[国药准字 SJ20170035,每瓶 100 mg (4 mL)/瓶,批号 B9578]购自瑞士 Roche 公司;兔抗 CD34 单克隆抗体、兔抗 VEGF 多克隆抗体、兔抗 Flt-1、兔抗 KDR 单克隆抗体及兔抗 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(批号分别为 ab81289、ab32152、ab282387、ab315238、ab8226)均购自英国 Abcam 公司;PV-6001 兔二步法试剂盒(批号 ZA-0622)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。RPMI 1640 培养基(批号 31700-023)购自美国 HyClone 公司;胎牛血清(批号 030617)购自浙江天杭生物科技股份有限公司。

1.3 实验细胞与动物

人胰腺癌 PANC-1 细胞购自中国典型培养物保藏中心武汉细胞库,所有细胞均在含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中培养,本实验室按照标准流程实施常规培养、传代及冻存操作。SPF 级雌性 BALB/c 裸鼠(6 周龄,体重 18~22 g,36 只)购自重庆瀚东实验动物技术服务有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(渝)2020-017。动物实验方案经西南医科大学实验动物伦理委员会审查批准(批件号 20230830-015)。

2 方法

2.1 模型构建

取 SPF 级雌性 BALB/c 裸鼠 36 只,待其适应环境后,使用 1 mL 一次性灭菌注射器抽取造模前新鲜制备的人胰腺癌 PANC-1 细胞悬液 0.1 mL(细胞浓度为 $3 \times$

10^7 个/mL),采用12-gauge套管针接种系统,将等体积(约30 μ L)的细胞悬液接种于36只裸鼠腋后侧皮下,构建人胰腺癌PANC-1细胞裸鼠移植瘤模型^[11]。细胞悬液全程置于冰上保存,并于1 h内完成注射,以保证细胞活性及成瘤率。

2.2 分组与给药

本研究严格按照抗肿瘤药效学指导原则和药理学实验方法学操作,遵循随机、重复、对照原则,将36只裸鼠随机分为模型对照组、溶媒对照组、阳性对照组和ACAK 50、100、200 mg/kg组,每组6只。待移植瘤生长至约100 mm³时,对裸鼠进行药物干预:模型对照组裸鼠灌胃0.9%生理盐水0.1 mL;溶媒对照组裸鼠灌胃0.5%羧甲基纤维素钠溶液0.1 mL;阳性对照组裸鼠腹腔注射0.5%羧甲基纤维素钠溶液+贝伐珠单抗混悬液5 mg/kg 0.1 mL;ACAK 50、100、200 mg/kg组裸鼠分别灌胃0.5%羧甲基纤维素钠溶液+ACAK混悬液(50、100、200) mg/kg 0.1 mL。裸鼠灌胃给药剂量以人与大鼠间药物剂量体表面积换算关系“Meeh-Rubner氏公式”^[12]为依据,所有裸鼠每天22:00给药1次,采用“5 d连续给药+2 d间歇”的周期给药模式,持续干预28 d。

2.3 肿瘤生长相关指标测定

实验过程中每隔48~72 h采用数字卡尺系统测量各组裸鼠肿瘤径线及体质量,并在给药后第1、3、5、8、10、12、15、17、19、22、24、26、28天计算肿瘤体积(tumor volume, TV)、相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV)、相对肿瘤增殖率(relative tumor proliferation rate, T/C);同时,根据不同时间点的T/C,确定各药物组的最佳给药时间(即给药后T/C $\leq$ 60%,且与后续治疗时间点的T/C相比无显著差异的时间点)。其中,TV采用改良椭球体近似法计算:TV=($a \times b^2$)/2,式中 a 为瘤体长径(mm), b 为瘤体短径(mm);RTV= V_t/V_0 ,式中 V_0 为基线(第0天)TV, V_t 为各时间点实测TV;T/C(%)=TRTV/CRTV $\times$ 100%,式中TRTV为药物组的平均RTV,CRTV为模型对照组的平均RTV。干预效果评价标准——(1)无效:T/C>60%;(2)有效:T/C $\leq$ 60%^[11]。给药28 d后,荷瘤裸鼠采用颈椎脱臼法处死,完整摘除移植瘤组织并称量湿重,即瘤重。瘤块经预冷的生理盐水冲洗3次后,将其剪切成1~2 mm³的均匀组织块,用于后续实验。

2.4 胰腺癌微血管密度检测

采用免疫组化法检测。取“2.3”项下各组裸鼠移植瘤组织,切片、脱蜡、水化、浸泡,修复抗原后以血清封闭;滴加CD34单克隆抗体(稀释度为1:100),于4 $^{\circ}$ C下孵育12 h,然后加二抗(稀释度为1:500),以磷酸盐缓冲

液替代一抗作阴性对照。以DAB显色后置于40倍显微镜下定位微血管密集区(即棕色的独立血管内皮细胞或细胞团,与邻近结构无连接)^[9];再置于200倍镜下选取5个微血管密度最高的区域,并在400倍镜下对微血管数进行计数,以5个区域的均值作为每只裸鼠肿瘤的微血管密度(microvessel density, MVD)。

2.5 VEGF/VEGFR信号通路相关蛋白表达的检测

采用Western blot法检测。取“2.3”项下各组裸鼠移植瘤组织适量,匀浆后提取总蛋白,采用BCA法测定蛋白含量,然后用十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,并转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,封闭2 h;加VEGF、Flt-1、KDR、 β -actin一抗(稀释比例均为1:1 000)孵育1 h,继续加入二抗(稀释比例为1:1 000),于4 $^{\circ}$ C孵育1 h。采用ECL化学发光显影液对PVDF膜进行预染,然后在凝胶成像系统下曝光显影。采用Image J 3.0软件分析,以目标蛋白与内参蛋白(β -actin)条带灰度值的比值表示目标蛋白的相对表达量。

2.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 ACAK对裸鼠移植瘤肿瘤生长的影响

3.1.1 ACAK给药后不同时间各组裸鼠移植瘤RTV和T/C比较

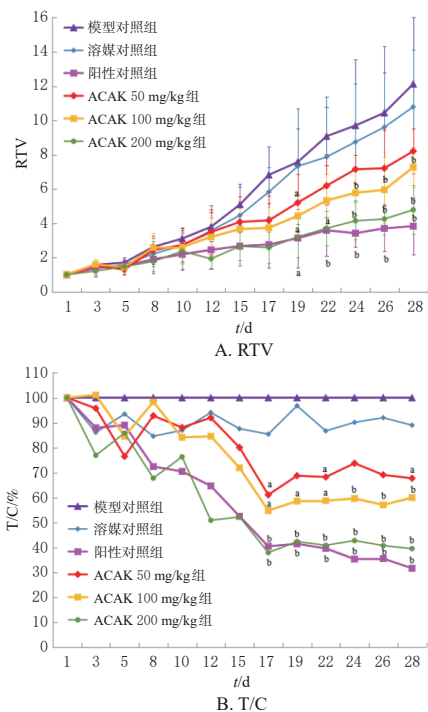
从第12天开始,阳性对照组和ACAK各剂量组的肿瘤生长速度和体积增长均更缓慢,其T/C和RTV分别在给药第17天和第19天及之后的时间点显著低于模型对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。给药第24天时,ACAK 100、200 mg/kg组及阳性对照组裸鼠的RTV和T/C与后续治疗时间点比较(第26、28天),差异未再见显著变化($P>0.01$),说明ACAK的最佳治疗时间为第24天,故本研究以第24天作为最佳给药时间。结果见图1。

3.1.2 ACAK给药第24天各组裸鼠移植瘤的TV、RTV、T/C比较

给药第24天,与模型对照组比较,阳性对照组和ACAK各剂量组裸鼠的TV、RTV(ACAK 50、100 mg/kg组除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),ACAK各剂量组的T/C呈剂量依赖趋势降低。结果见表1。

3.1.3 ACAK给药28 d后各组裸鼠移植瘤的瘤重比较

给药28 d后,与模型对照组比较,阳性对照组和ACAK 100、200 mg/kg组裸鼠的瘤重均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且ACAK各剂量组裸鼠的瘤重随剂量增加而逐步减少。结果见图2、图3。



a: 与模型对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型对照组比较, $P < 0.01$ 。

图1 ACAK 给药后不同时间对裸鼠移植瘤 RTV 和 T/C 的影响

表1 给药第24天各组裸鼠移植瘤的TV、RTV、T/C 比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	TV/mm ³	RTV	T/C/%
模型对照组	1 019.81 ± 279.52	9.70 ± 3.88	100.00
溶媒对照组	1 009.42 ± 287.74	8.75 ± 3.41	90.21
阳性对照组	356.53 ± 57.77 ^a	3.42 ± 0.82 ^a	35.26
ACAK 50 mg/kg组	839.93 ± 105.24 ^b	7.15 ± 0.83	73.71
ACAK 100 mg/kg组	614.66 ± 216.69 ^b	5.78 ± 1.30	59.59
ACAK 200 mg/kg组	474.98 ± 94.02 ^a	4.14 ± 1.09 ^a	42.68

a: 与模型对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

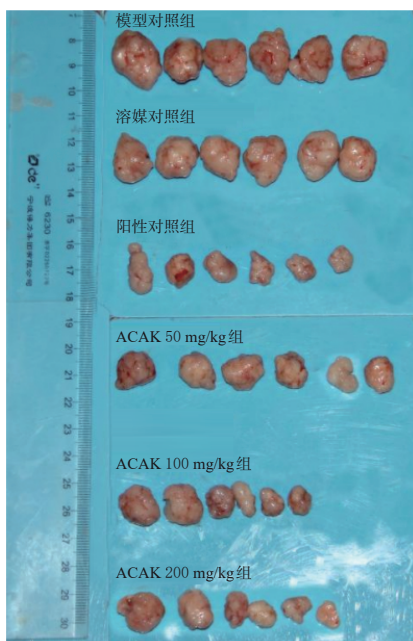
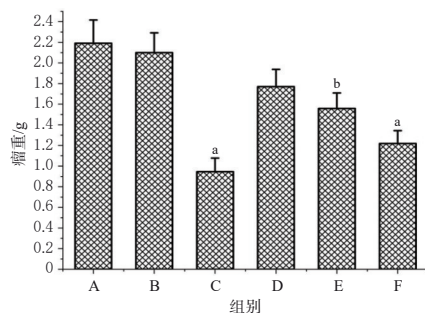


图2 给药28 d后各组裸鼠移植瘤图

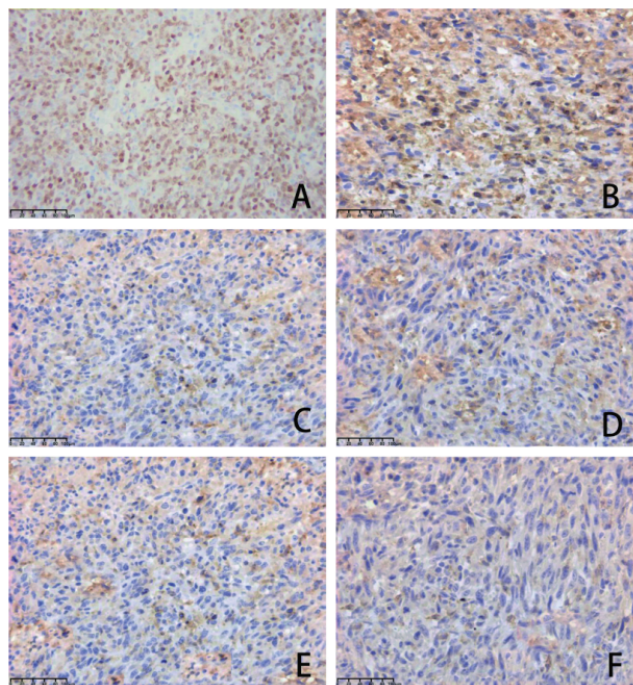


A: 模型对照组; B: 溶媒对照组; C: 阳性对照组; D: ACAK 50 mg/kg组; E: ACAK 100 mg/kg组; F: ACAK 200 mg/kg组; a: 与模型对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

图3 各组裸鼠移植瘤的瘤重比较($\bar{x} \pm s, n=6, g$)

3.2 ACAK对裸鼠移植瘤组织中MVD的影响

免疫组化染色结果显示,与模型对照组比较,阳性对照组和ACA K各剂量组裸鼠移植瘤组织中,棕色的微血管内皮细胞分布稀疏。定量分析结果显示,与模型对照组比较,阳性对照组和ACA K各剂量组裸鼠移植瘤组织中的MVD均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图4、图5。

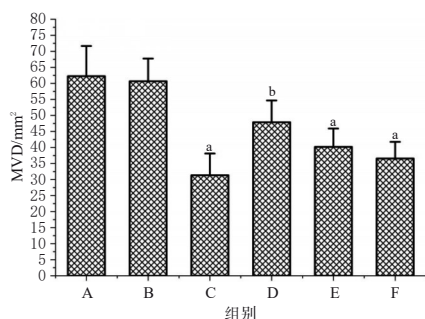


A: 模型对照组; B: 溶媒对照组; C: 阳性对照组; D: ACAK 50 mg/kg组; E: ACAK 100 mg/kg组; F: ACAK 200 mg/kg组。

图4 各组裸鼠移植瘤组织中MVD的免疫组化染色图(标尺:100 μm)

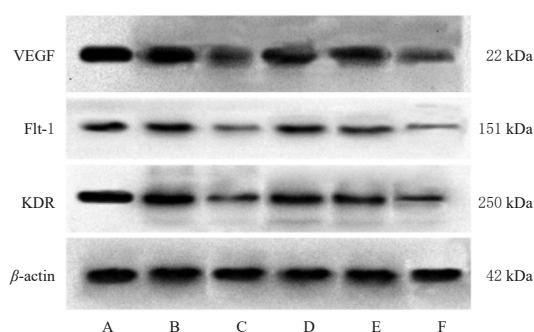
3.3 ACAK对裸鼠移植瘤组织中VEGF/VEGFR信号通路相关蛋白表达的影响

与模型对照组比较,阳性对照组和ACA K各剂量组裸鼠移植瘤组织中VEGF、Flt-1、KDR蛋白的相对表达量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图6、表2。



A: 模型对照组; B: 溶媒对照组; C: 阳性对照组; D: ACAK 50 mg/kg组; E: ACAK 100 mg/kg组; F: ACAK 200 mg/kg组; a: 与模型对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

图5 各组裸鼠移植瘤组织中的MVD比较($\bar{x} \pm s, n=6$)



A: 模型对照组; B: 溶媒对照组; C: 阳性对照组; D: ACAK 50 mg/kg组; E: ACAK 100 mg/kg组; F: ACAK 200 mg/kg组。

图6 各组裸鼠移植瘤组织中VEGF/VEGFR信号通路相关蛋白表达电泳图

表2 各组裸鼠移植瘤组织中VEGF/VEGFR信号通路相关蛋白的相对表达量比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	VEGF/ β -actin	Flt-1/ β -actin	KDR/ β -actin
模型对照组	1.034 ± 0.049	0.501 ± 0.063	0.693 ± 0.034
溶媒对照组	1.062 ± 0.058	0.519 ± 0.060	0.641 ± 0.032
阳性对照组	0.351 ± 0.043 ^a	0.219 ± 0.055 ^a	0.281 ± 0.014 ^a
ACAK 50 mg/kg组	0.622 ± 0.088 ^b	0.353 ± 0.048 ^b	0.484 ± 0.024 ^b
ACAK 100 mg/kg组	0.534 ± 0.041 ^b	0.293 ± 0.053 ^b	0.432 ± 0.021 ^a
ACAK 200 mg/kg组	0.392 ± 0.039 ^a	0.246 ± 0.037 ^a	0.313 ± 0.015 ^a

a: 与模型对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型对照组比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

中药凭借其多组分、多靶点及不易产生耐药性等独特优势,在预防肿瘤术后复发与转移、缓解癌性疼痛、增强放化疗敏感性、减轻其毒副作用等方面发挥着重要作用,为恶性肿瘤的综合治疗提供了更多的选择方案^[13-14]。研究发现,中药活性成分可以通过调节多种信号通路调控免疫细胞功能、糖酵解功能^[15-17],以及诱导细胞自噬、凋亡、铁死亡^[18-20]等多种机制发挥抗肿瘤作用。梁晓晖^[21]研究发现,ACAK在体外对多种肿瘤细胞株具有较好的抑制作用。本研究团队前期研究也发现,草豆蔻可通过调控AMP活化蛋白激酶及蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/70 kDa核糖体S6激酶信号通路,显著抑制癌细胞增殖并诱导自噬相关性凋亡^[9],同

时,ACAK具有抑制胰腺癌细胞迁移、侵袭的能力^[10],但其体内抗胰腺癌作用尚未见报道。裸鼠移植瘤模型是肿瘤研究中的经典模型,已被广泛应用于抗肿瘤药物活性筛选及新药药理学研究^[22]。本研究通过腋下皮下注射成功建立了人胰腺癌PANC-1细胞裸鼠移植瘤模型,结果发现,与模型对照组比较,给予不同剂量ACAK干预后,裸鼠移植瘤的TV、RTV和T/C均较模型对照组有不同程度下降,提示ACAK具有良好的体内抗胰腺癌活性和安全性。

本研究还发现,ACAK可同时下调VEGF及其2个关键受体Flt-1和KDR的表达,这可能是ACAK可多靶点抑制肿瘤血管生成的体现。肿瘤血管生成是肿瘤生长转移中最基本的因素,而血管新生与多种调控血管生成的因子密切相关,VEGF作为肿瘤血管生成中重要的生理和病理调控因子^[23],其家族包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和VEGF-D,能与Flt-1、KDR等相互作用从而调节多种生理功能。VEGF与KDR结合能引起血管内皮细胞增殖,而与Flt-1结合主要引起管状样结构的形成和内皮细胞的迁移。其中,Flt-1通过其复杂的多结构域调节血管生成的多个方面,起到诱饵受体的作用^[24]。MVD作为评估肿瘤血管生成的重要间接指标,已被证实与多种实体瘤的生长、转移及预后密切相关^[25]。本研究免疫组化染色结果显示,与模型对照组比较,ACAK各剂量组裸鼠移植瘤组织中微血管内皮细胞分布稀疏,MVD显著降低,提示ACAK能明显抑制肿瘤新生血管生成;Western blot检测结果表明,与模型对照组比较,ACAK各剂量组裸鼠移植瘤组织中VEGF、Flt-1、KDR蛋白的相对表达量均显著降低,表明其机制可能与抑制VEGF/VEGFR信号通路有关。

本研究也存在一定的局限性:本研究仅检测了VEGF/VEGFR信号通路的相关蛋白水平,未涉及mRNA水平或下游信号分子(如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、AMP活化蛋白激酶等),难以全面阐明ACAK的体内抗肿瘤作用机制,这将是后续的研究方向。

综上所述,ACAK具有良好的抗胰腺癌活性,能明显抑制人胰腺癌PANC-1细胞裸鼠移植瘤的生长,其机制可能与其抑制VEGF/VEGFR信号通路进而抗胰腺癌新生血管生成有关。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] NAVONE S E, GUARNACCIA L, CORDIGLIERI C, et al. Aspirin affects tumor angiogenesis and sensitizes human

- glioblastoma endothelial cells to temozolomide, bevacizumab, and sunitinib, impairing vascular endothelial growth factor-related signaling[J]. World Neurosurg, 2018, 120: e380-e391.
- [3] 颜龙香. MIA602 通过 STAT3 调控 HIF1 α /YAP1-VEGFA 通路抑制胰腺癌血管生成的机制研究[D]. 赣州: 赣南医科大学, 2025.
- [4] NAGANO H, TOMIDA C, YAMAGISHI N, et al. VEGFR-1 regulates EGFR to promote proliferation in colon cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5608.
- [5] FÄRKKILÄ A, ANTONEN M, POCIUVIENE J, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 are highly expressed in ovarian granulosa cell tumors[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(1): 115-122.
- [6] 夏雨, 李涛, 孙名扬. 中药复方肠复康胶囊通过 VEGF/VEGFR2 信号通路干预结肠癌血管生成实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1318-1323.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 257.
- [8] 吴秀丽, 段红叶, 李建玲, 等. 草豆蔻主要活性成分与人血浆作用的差异蛋白鉴定[J]. 中医导报, 2018, 24(2): 10-15, 23.
- [9] AN W X, ZHANG Y X, LAI H L, et al. *Alpinia katsumadai* Hayata induces growth inhibition and autophagy-related apoptosis by regulating the AMPK and Akt/mTOR/p70S6K signaling pathways in cancer cells[J]. Oncol Rep, 2022, 48(2): 142.
- [10] YANG X H, WANG J, CHENG L, et al. Active compounds of Caodoukou inhibit the migration, invasion and metastasis of human pancreatic cancer cells by targeting phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(5): 876-886.
- [11] 吴春红, 王健, 郭晓怡, 等. 丁香活性组分 PEG-PLGA 纳米粒抗结肠癌活性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(11): 1297-1303.
- [12] 魏泓. 实验动物和动物实验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 142-146.
- [13] 金国梁, 章红燕, 方罗. 临床常用抗癌中药[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2022: 136-159.
- [14] 李忠. 从“癌状态论”探讨中医药协同综合治疗恶性肿瘤思路[J]. 肿瘤防治研究, 2025, 52(1): 7-10.
- [15] 王家兴, 史奇, 张作良, 等. 中医药调控 Hedgehog 信号通路发挥抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(21): 5771-5796.
- [16] XUN J, ZHOU S Y, LV Z J, et al. Dioscin modulates macrophages polarization and MDSCs differentiation to inhibit tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109839.
- [17] 马旭, 李生龙, 郑光荣, 等. 中药对结直肠癌有氧糖酵解影响的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1496-1506.
- [18] 李文君, 王成志, 杨振耀, 等. 中药活性成分诱导消化系统肿瘤细胞自噬的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-12 (2025-01-21) [2025-07-21]. <https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20250528>.
- [19] 李伟, 姚鹏宇, 许莉莉, 等. 中药活性成分通过调控细胞凋亡防治宫颈癌研究进展[J]. 河南中医, 2024, 44(11): 1756-1764.
- [20] 张慧中, 张艺博, 付京, 等. 中药活性成分诱导肿瘤细胞铁死亡的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9): 245-253.
- [21] 梁晓晖. 基于糖酵解和线粒体功能探讨中药草豆蔻活性成分小豆蔻明抑制胃癌作用及机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [22] AKIMOTO J, NAKAYAMA M, TAKAGI S, et al. Efficient intrahepatic tumor generation by cell sheet transplantation to fabricate orthotopic hepatocarcinoma-bearing model mice for drug testing[J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(5): 1071-1079.
- [23] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL M Z I, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 949: 175586.
- [24] LEE C, KIM M J, KUMAR A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 170.
- [25] 李杰, 焦文杰, 李书良. miR-34a、VEGF 在胃癌组织中的表达及其与微血管生成的关系研究[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(6): 880-884.

(收稿日期: 2025-08-21 修回日期: 2025-11-15)

(编辑: 舒安琴)