

引用:王子方,贾慧娟,袁山政,付文胜.中药单体调控NF-κB通路干预胰腺癌研究进展[J].中医导报,2026,32(3):106-115,139.

中药单体调控NF-κB通路干预胰腺癌研究进展*

王子方¹,贾慧娟¹,袁山政¹,付文胜²

(1.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250000;

(2.青岛市中医医院,山东 青岛 266000)

[摘要] 综述核因子κB(NF-κB)信号通路在胰腺癌发生发展中的作用,并总结中药单体通过调控该通路干预胰腺癌的机制。NF-κB通路在胰腺癌的炎症微环境、细胞增殖、细胞凋亡、细胞侵袭、转移及化疗耐药中持续激活,是其关键致病机制之一。NF-κB通路是中药单体治疗胰腺癌的重要靶点,其多成分、多通路协同作用机制为胰腺癌的治疗策略优化提供了理论依据。中药单体可通过抑制NF-κB通路的活化、核转位及下游靶基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡与周期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖与侵袭,逆转上皮-间充质转化(EMT)及化疗耐药,调节肿瘤免疫微环境。

[关键词] 胰腺癌;中药单体;NF-κB信号通路;综述

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)03-0106-10

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.018

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Monomers Intervening in Pancreatic Cancer by Regulating the NF-κB Signaling Pathway

WANG Zifang¹, JIA Huijuan¹, YUAN Shanzheng¹, FU Wensheng²

(1.The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250000, China; 2.Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao Shandong 266000, China)

[Abstract] This article reviews the role of the nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway in the occurrence and development of pancreatic cancer, and summarizes the mechanisms by which traditional Chinese medicine (TCM) monomers intervene in pancreatic cancer by regulating this pathway. Persistent activation of the NF-κB pathway in the inflammatory microenvironment, cell proliferation, apoptosis, invasion, metastasis, and chemoresistance of pancreatic cancer is one of its key pathogenic mechanisms. The NF-κB pathway serves as an important target for TCM monomers in treating pancreatic cancer. Their multi-component, multi-pathway synergistic action mechanism provides a theoretical basis for optimizing treatment strategies for pancreatic cancer. TCM monomers can induce tumor cell apoptosis and cell cycle arrest, inhibit tumor cell proliferation and invasion, reverse epithelial-mesenchymal transition (EMT) and chemoresistance, and regulate the tumor immune microenvironment by inhibiting the activation, nuclear translocation, and downstream target gene expression of the NF-κB pathway.

[Keywords] pancreatic cancer; traditional Chinese medicine monomer; NF-κB signaling pathway; review

胰腺癌(pancreatic cancer,PC)被称为“癌症之王”,是消化系统中恶性程度最高、侵袭性最强的肿瘤之一。该病起病隐匿、早期诊断困难,预后极差,中位生存期约4个月,5年生

存率低至13%^[1]。2022年全球癌症流行病学数据显示,胰腺癌新发病例约为51万例,发病率位居所有恶性肿瘤第12位;死亡病例达47万例,致死率高居第6位^[2]。同期,我国胰腺癌新发病

*基金项目:2022年度山东省中医药科技项目(Q-2022007);2022年度青岛市中医药科技项目重点项目(2022-zyyz03)

通信作者:付文胜,男,主任医师,研究方向为中西医结合防治肿瘤

例11.87万例,死亡10.63万例,年龄标准化发病率和死亡率分别为4.44/100 000和3.88/100 000^[9]。胰腺癌的发病机制复杂,涉及多个易感因素(如吸烟、肥胖、糖尿病、慢性胰腺炎、酗酒及遗传易感性等)^[9],但其确切致病机制尚未完全阐明,给早期干预带来较大挑战。目前,胰腺癌的主要治疗手段包括手术切除和化学治疗。然而,由于早期缺乏特异性临床表现,仅15%~20%的患者在确诊时具备手术条件,而手术成功患者术后两年内复发率仍高达75%^[9]。常用化疗药物如吉西他滨等缺乏特异性,易损伤正常细胞,引发多种不良反应,且患者常出现耐药性,严重限制其临床使用^[9]。研究预测,到2030年胰腺癌将跃升为全球癌症相关死亡的第二大原因^[1]。因此,开发疗效确切、毒性更低的创新治疗策略已成为当务之急。

根据胰腺癌的临床表现和演变过程,中医学将其归为“积聚”“癥瘕”“胁痛”“黄疸”“鼓胀”等范畴。其发病多由情志失调、饮食不节、劳倦内伤、外邪侵袭、体质素虚等多种因素所致。肝脾受损,气血失调,脏腑功能紊乱,久则湿热、痰浊、瘀血、气郁及毒邪互结于中焦,最终在腹中积聚成块^[7]。因此,中医治疗胰腺癌应以扶正祛邪、消癥散结为基本原则。随着中医药现代研究的深入,越来越多的研究聚焦于中药单体作用的分子机制。中药单体是从中药材中提取的具有生物活性的单一成分。研究表明,多种中药单体可以通过诱导细胞凋亡、抑制癌细胞转移、抗血管生成、克服耐药性等机制发挥抗胰腺癌作用^[8]。值得关注的是,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路作为调控肿瘤细胞炎症、凋亡、增殖与免疫逃逸的关键通路,已被证实胰腺癌中持续激活。近年来,靶向NF- κ B通路成为中药单体抗胰腺癌研究的重要方向之一。然而,目前尚缺乏针对中药单体通过NF- κ B信号通路调控胰腺癌的系统性综述。基于此,本文整理并总结了近年来中药单体干预NF- κ B信号通路调控胰腺癌的研究进展,旨在为胰腺癌的临床治疗策略和新药研发提供理论依据和研究方向。

1 NF- κ B信号通路概述

NF- κ B是一类重要的二聚体转录因子家族,最初因其能够结合B细胞中 κ 轻链基因的增强子元件而得名^[9]。该家族包括RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50(由p105前体剪切)和p52(由p100前体剪切)等5种成员。这些蛋白均含有Rel同源结构域(Rel homology domain, RHD),该结构域对蛋白二聚化、DNA结合至关重要^[10]。在静息状态下,NF- κ B以非活性二聚体形式与I κ B结合,滞留于细胞质。当受到促炎因子、病原体或氧化应激刺激时^[11],I κ B蛋白经I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)介导磷酸化并通过泛素-蛋白酶体途径降解,导致NF- κ B从细胞质释放,转移至细胞核中发挥转录活性,激活下游基因的表达。NF- κ B信号通路可通过经典通路(canonical pathway)和非经典通路(non-canonical pathway)激活,其激活状态受高度精密的调控。NF- κ B在调节固有免疫^[12]、适应性免疫^[13]、炎症反应^[14]、细胞增殖与细胞凋亡^[15]等多种生理和病理过程中发挥关键作用。NF- κ B功能失衡已被证实与多种疾病密切相关^[10]。在肿瘤的发生发展中,NF- κ B的持续激活可促进肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭、转移及免疫逃逸,同时NF- κ B的持续激活可通过维持慢性炎症微环境为肿瘤进展提供有利条件。因此,

该通路已成为抗肿瘤治疗的重要靶点之一。

1.1 经典NF- κ B信号通路 在静息状态下,NF- κ B转录因子以二聚体形式与其抑制蛋白I κ B家族成员(如I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ)结合,形成不活化复合物,滞留于细胞质中^[16]。I κ B通过其锚蛋白重复序列抑制NF- κ B的核定位信号(nuclear localization signal, NLS),阻止其进入细胞核。在细胞受到炎症因子、免疫刺激或应激信号激活时,I κ B被IKK复合物磷酸化,随后通过泛素-蛋白酶体通路降解,从而释放NF- κ B。IKK复合物由催化亚基(IKK α 、IKK β)和调节亚基[NF- κ B必需调节因子(NF- κ B essential modulator, NEMO)]组成^[17]。IKK复合物可通过自身磷酸化激活,或由TGF- β 激活激酶(TGF- β activated kinase, TAK)复合物介导激活。TAK由TGF- β 激活激酶1(TGF- β activated kinase 1, TAK1)与调节亚基[TAK1结合蛋白1(TAK1 binding protein 1, TAB1)、TAK1结合蛋白2(TAK1 binding protein 2, TAB2)或TAK1结合蛋白3(TAK1 binding protein 3, TAB3)]构成^[18-20]。NF- κ B二聚体释放后迅速转位入核,识别并结合DNA上的 κ B位点,诱导或抑制靶基因的转录表达。

1.2 非经典NF- κ B信号通路 非经典NF- κ B信号通路的激活以NF- κ B诱导激酶(NF- κ B inducing kinase, NIK)为关键节点。该通路中NIK可激活IKK α 二聚体,促进p100 C末端的丝氨酸残基磷酸化,招募E3泛素连接酶SCF^{B-TCP},介导p100的K48位点多泛素化^[21-22]。与经典通路中I κ B蛋白的完全降解不同,p100限水解后会生成具有转录活性的p52亚基。由于p100常与RelB形成异源二聚体并滞留于细胞质,p52的生成可促使p52/RelB复合物转位入核,调控下游靶基因转录^[16]。在静息状态下,由细胞凋亡抑制蛋白1/2(cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/2)、TNF受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)及TNF受体相关因子3(TNF receptor-associated factor 3, TRAF3)组成的E3泛素连接酶复合物持续介导NIK的K48型多泛素化,使其被蛋白酶体迅速降解,从而维持NIK的低表达水平^[23-25]。当CD40配体(CD40 ligand, CD40L)或淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin beta receptor, LT β R)等受体被激活后,cIAP1/2自身泛素化;TRAF3则经K48多泛素化途径被降解,导致抑制NIK降解的E3复合物解体,使NIK稳定表达并激活IKK α ,从而诱导非经典NF- κ B信号通路的激活^[23-26]。

1.3 负反馈机制 泛素化在NF- κ B信号通路的多个阶段中扮演着关键角色,而去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)则通过去泛素化调节这一过程,形成有效的负反馈机制,确保信号的适时终止和通路的稳定^[16]。如A20蛋白,作为NF- κ B诱导的蛋白之一,具有双重酶活性(DUB/E3连接酶)。A20蛋白由TNF- α 诱导基因TNFAIP3编码。A20可去除受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)上的泛素链并对RIP-1进行K48相关的多泛素化,从而促使RIPK1降解,抑制过度的NF- κ B激活^[27]。圆柱瘤病基因(cylindromatosis, CYLD)是一种赖氨酸63去泛素化酶,能够去除线性链或K63型泛素链,靶向作用于RIPK1、NEMO及TRAF2等关键蛋白^[28-30]。OTU去泛素化酶含线性泛素链结合域(OTU deubiquitinase with linear linkage specificity,

OTULIN)则专门作用于线性泛素链,抑制线性泛素链组装复合物(linear ubiquitin chain assembly complex,LUBAC)的活性,进而调节NF-κB信号通路的强度^[31-32]。这些去泛素化酶的负反馈调控机制不仅有助于维持NF-κB信号通路的平衡,还能防止NF-κB过度激活,从而维持细胞稳态,避免因NF-κB持续激活引发的炎症损伤及肿瘤相关病理进程。(见图1)

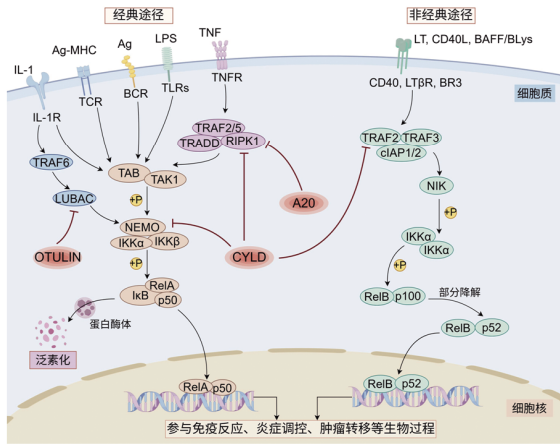


图1 NF-κB 信号通路激活机制 (www.figdraw.com)

2 NF-κB信号通路在胰腺癌中的作用

NF-κB信号通路在胰腺癌的发生和发展中发挥着关键作用。NF-κB信号通路可通过调控炎症反应,促进白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等促炎因子的释放,帮助构建肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment,TME),进而加速胰腺癌的进展^[33]。此外,NF-κB信号通路还可通过多种机制调控胰腺癌细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡,成为影响肿瘤生长和转移的重要因素。因此,NF-κB信号通路为胰腺癌治疗的潜在靶点。

2.1 调控胰腺癌的炎症微环境 胰腺癌细胞及TME中NF-κB信号通路的活性增强,与特定基因变化密切相关。该通路可通过调控免疫反应和促炎因子的表达,推动胰腺癌的发生和发展。研究表明,富含半胱氨酸的肠蛋白1(cysteine-rich intestinal protein 1,CRIP1)可与NF-κB/p65结合,促进其核转移并上调C-X-C基序趋化因子配体1/2(C-X-C motif chemokine ligand 1/2,CXCL1/2)表达,进而增强髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSC)向TME的迁移,形成免疫抑制状态^[34]。C-X-C趋化因子受体4型(C-X-C chemokine receptor type 4,CXCR4)的激活则可增强嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)的肿瘤浸润能力,并通过抑制信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号轴,下调TNF-α、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)及白细胞介素-17(interleukin-17,IL-17)等炎症因子的表达。炎症因子水平降低可进一步通过NF-κB信号通路抑制癌症相关成纤维细胞分泌基质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α,SDF-1α),从而减少MDSC迁移^[35]。此外,NF-κB还能促进CXCL1表达水平,进一步加剧免疫抑制性微环境的形成^[36]。在炎症因子调节方面,IL-1β可激活NF-κB通路,促进Ets转录因子ESE3表达,增强胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells,PSCs)活性,从而诱导化疗

耐药^[37]。值得注意的是,NF-κB与部分白细胞介素之间存在正反馈调控机制。研究显示,肽酰脯氨酰异构酶NIMA相互作用蛋白1(peptidylprolyl isomerase NIMA-interacting 1,Pin1)可增强NF-κB活性,进而上调白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)表达,而IL-18与Pin1又能协同促进NF-κB激活,形成持续促炎的正反馈回路。这与胰腺癌不良预后密切相关^[38]。

2.2 调控胰腺癌细胞的增殖、侵袭、转移与凋亡 研究表明,在细胞内信号调控方面,蛋白激酶C-受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶2(protein kinase C iota-receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2,PRKCI-RIPK2)可激活NF-κB/c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)通路,增强胰腺癌细胞的增殖与侵袭能力,抑制细胞凋亡,促进自噬体形成^[39]。另一方面,NF-κB还参与了细胞死亡调控,如乙酰辅酶A合成酶2(Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2,ACSS2)可介导乙酰辅酶A生成,进而通过NF-κB途径下调碳酸酐酶9(carbonic anhydrase 9,CA9)表达,增强细胞对碱中毒的敏感性,诱导细胞死亡。NF-κB在特定条件下还可介导胰腺癌细胞死亡,具有双重调节功能^[40]。此外,NF-κB还可通过调节上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)相关因子,促进胰腺癌细胞的迁移与侵袭。如有研究构建了热休克蛋白70(heat shock protein 70,HSP70)表达升高的胰腺癌细胞模型,结果发现HSP70可通过激活NF-κB通路上调N-钙黏蛋白、波形蛋白和Twist的表达,增强细胞的侵袭能力和伤口愈合能力。抑制NF-κB活性可逆转上述效应,提示NF-κB在介导EMT及细胞迁移/侵袭中具有关键作用^[41]。

3 中药单体调控NF-κB信号通路干预胰腺癌的机制

中药单体可通过抑制NF-κB通路的活化、核转位及下游靶基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡与周期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖与侵袭,逆转EMT及化疗耐药,调节肿瘤免疫微环境。(见图2)

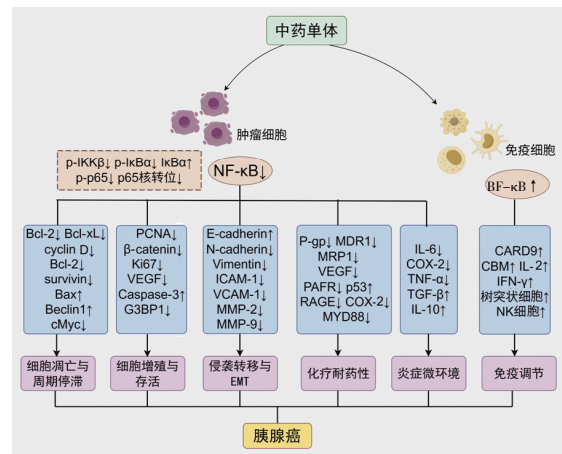


图2 中药单体基于NF-κB 信号通路干预胰腺癌作用机制

(www.figdraw.com)

3.1 诱导肿瘤细胞凋亡与周期停滞 茜素是中药茜草的主要活性成分,能抑制TNF-α诱导的NF-κB活化与核转位,抑制其相关的TNF-α-TAK1-NF-κB信号级联反应,下调NF-κB靶基因B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、B细胞

淋巴瘤-x1 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、细胞周期蛋白D(Cyclin D)、c-Myc, 从而诱导细胞周期阻滞, 促进细胞凋亡^[42]。百里醌是黑种草子挥发油的主要活性成分。MU G G等^[43]研究发现, 百里醌预处理能显著抑制TNF- α 诱导的p65磷酸化和核转位。在体内实验中, 百里醌与吉西他滨联合使用能降低NF- κ B的DNA结合活性, 降低p65的磷酸化, 减少Bcl-2、Bcl-xL、XIAP和存活蛋白(Survivin)的表达, 促进胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、胱天蛋白酶-9(Caspase-9)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达, 增加细胞色素c释放, 从而促进肿瘤细胞凋亡, 抑制胰腺癌发展。异阿魏酸来源于丹参, 能通过抑制I κ -B α 的磷酸化和p65的核转位, 阻断NF- κ B通路的激活, 同时阿魏酸能通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[44]。和厚朴酚是中药厚朴的主要活性成分。王立文等^[45]研究发现, 和厚朴酚可通过减少NF- κ B p65蛋白入核, 增加胞浆内表达, 同时和厚朴酚可抑制I κ B- α 磷酸化和I κ B- α 蛋白降解, 从而抑制吉西他滨诱导的NF- κ B通路的激活, 降低Bcl-2表达水平, 提高Bax/Bcl-2比值, 抑制Survivin表达, 增强吉西他滨诱导人胰腺癌细胞凋亡的作用, 从而达到抑制胰腺癌的效果。鸦胆子苦醇是来源于鸦胆子的三萜内酯类化合物。LU Z等^[46]研究发现, 鸦胆子苦醇单独使用或联合化疗药物均可下调胰腺癌细胞中NF- κ B p65的表达, 抑制其激活, 并降低抗凋亡蛋白Bcl-xL和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达, 诱导细胞凋亡, 从而发挥抗胰腺癌作用。番茄红素是存在于番茄中的天然活性成分, 能降低细胞内和线粒体中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 抑制NF- κ B的DNA结合活性, 减少I κ B α 的磷酸化, 抑制NF- κ B的激活, 抑制细胞凋亡抑制蛋白1(cellular inhibitor of apoptosis protein 1, cIAP1)、细胞凋亡抑制蛋白2(cellular inhibitor of apoptosis protein 2, cIAP2)和Survivin的表达, 促进Caspase-3的激活, 诱导癌细胞凋亡^[47]。雷公藤甲素来源于中药雷公藤。TIAN Q M等^[48]研究发现, 雷公藤甲素衍生物CK21能显著下调NF- κ B通路关键调节因子保守螺旋-环-螺旋泛在激酶(conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase, CHUK)、NF- κ B抑制剂激酶 β (inhibitor of nuclear factor- κ B kinase beta, IKK β)和v-rel禽网状内皮增生病毒癌基因同源物A(v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA)的基因表达, 减少p65的表达, 抑制NF- κ B复合物的核转位, 从而阻断NF- κ B通路的激活, 促进线粒体功能失调和细胞凋亡, 抑制胰腺癌。旋覆花内酯是一种来源于线叶旋覆花的倍半萜内酯。LI K等^[49]研究发现, 旋覆花内酯可降低细胞核中磷酸化p65水平, 促进细胞质中p50和p65积累, 从而阻断p50-p65二聚体的核转位, 抑制NF- κ B经典通路的激活, 诱导胰腺癌细胞凋亡。山柰酚主要来源于山柰、藏红花等药用植物。陈卓等^[50]研究显示, 山柰酚可通过剂量依赖性方式下调Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)、NF- κ B和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白的表达, 上调Caspase-3表达, 提示其可诱导胰腺癌细胞发生凋亡并抑制其侵袭。乌头碱来源于乌头属植物, 具有镇痛和抗炎活性。JI B L等^[51]研究发现乌头

碱可抑制NF- κ B表达, 上调凋亡蛋白Bax、裂解的半胱天冬酶-9(cleaved Caspase-9)、裂解的半胱天冬酶-3(cleaved Caspase-3)、裂解的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved poly ADP-ribose polymerase, cl-PARP)和细胞色素c蛋白表达水平, 降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 表明乌头碱可通过调节这些凋亡相关蛋白, 经NF- κ B信号通路诱导胰腺癌细胞凋亡。黑果枸杞多糖LRP1-S2是从黑果枸杞中提取的天然多糖。HE F等^[52]研究发现, LRP1-S2可通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/NF- κ B和糖原合成酶激酶 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路, 降低NF- κ B表达, 减弱GSK-3 β 和 β -catenin磷酸化, 使p38 MAPK激酶磷酸化失活, 诱导人胰腺癌细胞系BxPC-3(human pancreatic cancer cell line BxPC-3)细胞凋亡。蟾蜍灵是从蟾蜍的毒液中提取的强心类固醇, 具有广泛的抗肿瘤作用。LIU X等^[53]研究发现蟾蜍灵可通过抑制转录因子c-Myc和NF- κ B的表达和活性, 抑制细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)和细胞周期蛋白E1(Cyclin E1)的表达, 上调p27表达。p27作为细胞周期的负调控分子, 对细胞从S期向G₂期的过渡具有关键作用, 能使细胞周期停滞在S期。DELMA C R等^[54]研究表明, 从褐藻中提取的岩藻多糖F5组分能够抑制多种NF- κ B通路分子的表达, 进而抑制NF- κ B的DNA结合活性与转录活性, 使I κ B α 保持稳定, 阻止NF- κ B的激活, 上调p53的表达, 干预p53-NF- κ B之间的相互作用, 最终诱导细胞凋亡。儿茶素衍生物来源于茶树, 包括表儿茶素(EC)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(EGCG)和表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)。SUHAIL M等^[55]研究发现, 这些化合物能与NF- κ B p65亚基的半胱氨酸38(cysteine 38, Cys38)共价结合, 作为其抑制剂发挥作用。体外实验表明, EGCG可抑制NF- κ B活性及其下游基因表达, 诱导癌细胞凋亡。藻蓝蛋白是从螺旋藻中分离和纯化得到的化合物。LIAO G Y等^[56]研究发现藻蓝蛋白能提高磷酸化IKK β (p-IKK β)、磷酸化I κ B- α (p-I κ B- α)水平, 降低I κ B- α 水平, 增加NF- κ B的核部分, 激活NF- κ B通路。一方面, 藻蓝蛋白能抑制蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路。mTOR的缺乏或失活会增加NF- κ B的磷酸化和核转位, 而NF- κ B是自噬关键启动因子Beclin 1的转录因子之一, 其核转位可促进自噬。另一方面, 藻蓝蛋白可激活p38和JNK信号通路, 抑制细胞外信号调控的蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ER)通路, 诱导人胰腺癌细胞系PANC-1细胞凋亡, 从而达到抑制胰腺癌的效果。中药单体调控NF- κ B信号通路诱导肿瘤细胞凋亡与周期停滞的作用机制见表1。

3.2 抑制肿瘤细胞增殖与存活 牛奶树碱来源于药用蘑菇桑黄, 能通过抑制癌症干性和NF- κ B通路, 对BxPC-3细胞和人胰腺癌细胞系AsPC-1发挥细胞毒性作用, 从而减少胰腺癌细胞的增殖, 增强吉西他滨的治疗效果^[57]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分, 可通过抑制 β -连环蛋白(β -catenin)和NF- κ B p65的活性, 下调增殖及运动相关基因Ki67、VEGF、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)表达, 上

凋亡相关基因Caspase-3表达,从而调节小鼠胰腺癌皮下移植瘤的增殖与凋亡^[58]。岩藻多糖是来源于褐藻的多糖类天然产物,可通过调控Ras GTP酶激活蛋白结合蛋白1(Ras GTPase-activating protein-binding protein 1,G3BP1)的表达,干扰其与p-NF-κB p65的结合,上调IκBα水平,降低NF-κB活性,从而发挥抑制胰腺癌细胞增殖的作用^[59]。川陈皮素是一种来源于柑橘类水果的黄酮类化合物。JIANG H等^[60]研究表明,川陈皮素可剂量依赖性地抑制NF-κB的表达,进而阻断该信号通路,同时川陈皮素能抑制人胰腺癌细胞系MIAPaCa-2(human pancreatic cancer cell line MIAPaCa-2)的增殖,使其细胞周期停滞在G₀/G₁期,并且诱导细胞自噬。槐定碱来源于中药苦豆子。任丽平等^[61]研究发现,槐定碱能下调人胰腺癌细胞系Capan-1的NF-κB p65蛋白表达水平,上调IκB-α蛋白表达水平,并且作用呈浓度依赖性。这提示槐定碱可能通过抑制NF-κB活性来调控胰腺癌细胞的增殖。同时槐定碱能降低TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症因子水平,调节NF-κB活性,调控胰腺癌细胞的增殖及存活。萝卜硫素(sulforaphane,SFN)存在于羽衣甘蓝、西兰花中。研究发现,SFN可通过增加糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)的丝氨酸9(serine 9,Ser9)磷酸化水平,抑制GSK-3β的活性,进而抑制NF-κB p65亚基的表达及其核转位,降低下游c-Myc在胰腺癌中的表达,抑制肿瘤生长^[62]。中药单体调控NF-κB信号通路抑制肿瘤细胞增殖与存

活的机制见表2。

3.3 抑制肿瘤细胞侵袭、转移与EMT MMP-9是一种已知的NF-κB靶基因。MMP-9能降解细胞外基质和基底膜,是肿瘤细胞侵袭和转移的重要环节。提取自中药紫草的乙酰紫草素能抑制NF-κB依赖的靶基因转录及表达,抑制佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate,PMA)诱导的细胞因子和MMP-9的产生,从而抑制PANC-1胰腺癌细胞的生长和侵袭^[63]。QIAN W K等^[64]研究发现,白藜芦醇能抑制KC胰腺癌转基因小鼠模型中NF-κB信号通路的激活,减少MMP-9及相关基因的表达,抑制胰腺癌前病变。苦参碱来源于中药苦参。研究发现,苦参碱能降低细胞内ROS水平,降低基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2,MMP-2)和MMP-9的表达,上调上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,下调间充质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达。这表明苦参碱能通过ROS/NF-κB/MMPs信号通路抑制胰腺癌细胞的EMT与侵袭^[65]。IL-6可激活ERK/NF-κB信号通路,促进胰腺癌细胞的侵袭和EMT。LI W等^[66]研究发现,在低氧条件下,源自中药姜黄、郁金的姜黄素能抑制胰腺星状细胞(PSCs)的激活和迁移,抑制PSCs中IL-6的分泌和表达,减少PSCs条件培养基诱导的p-ERK和p-NF-κB水平增加,从而抑制肿瘤-基质的串扰以及胰腺癌细胞的侵袭和EMT。鞣花酸是一种天然多酚,常见于中药石榴皮。CHENG H等^[67]研究发现鞣花酸能下调胰

表1 中药单体调控NF-κB信号通路诱导肿瘤细胞凋亡与周期停滞

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
茜素	茜草	TNF-α↓、NF-κB↓、TAK1↓、Bcl-2↓、Bcl-xL↓、XIAP↓、Cyclin D↓、c-Myc↓,诱导细胞周期停滞和细胞凋亡	[42]
百里醌	黑种草子	p65↓、NF-κB DNA结合↓、Bcl-2↓、Bcl-xL↓、XIAP↓、Survivin↓、Caspase-3↑、Caspase-9↑、Bax↑、细胞色素c↑,诱导细胞凋亡	[43]
异阿魏酸	丹参	IκBα↓、p65↓、NF-κB↓,诱导细胞凋亡	[44]
和厚朴酚	厚朴	NF-κB p65入核↓、IκB-α磷酸化↓、IκB-α蛋白降解↓、Bcl-2↓、Bax/Bcl-2↑、Survivin↓,增强吉西他滨诱导胰腺癌细胞凋亡	[45]
鸦胆子苦醇	鸦胆子	NF-κB p65↓、Bcl-xL↓、PCNA↓,诱导细胞凋亡	[46]
番茄红素	番茄	ROS↓、NF-κB-DNA结合↓、IκBα磷酸化↓、NF-κB↓、cIAP1↓、cIAP2↓、Survivin↓,诱导癌细胞凋亡	[47]
雷公藤甲素	雷公藤	CHUK↓、IKKBK↓、RELA↓、NF-κB p65↓、NF-κB核转位↓,促进线粒体功能失调和线粒体介导的细胞凋亡	[48]
旋覆花内酯	旋覆花	p-p65↓、p50↑、p65↑、NF-κB↓,诱导细胞凋亡	[49]
山柰酚	山柰、藏红花	TLR-4↓、NF-κB↓、VEGF↓、Caspase-3↑,诱导细胞凋亡,抑制侵袭	[50]
乌头碱	川乌、草乌、附子	NF-κB↓、Bax↑、cleaved Caspase-9↑、cleaved Caspase-3↑、cl-PARP↑、细胞色素c↑、Bcl-2↓,诱导胰腺癌细胞凋亡	[51]
黑果枸杞多糖LRP1-S2	黑果枸杞	NF-κB↓、GSK-3β磷酸化↓、β-catenin磷酸化↓、p38 MAPK激酶磷酸化↓,诱导胰腺癌细胞凋亡	[52]
蟾蜍灵	蟾蜍	c-Myc↓、NF-κB↓、Cyclin D1↓、Cyclin E1↓、p27↑,诱导细胞周期S期阻滞	[53]
岩藻多糖	褐藻	NF-κB信号通路相关分子↓、NF-κB DNA结合活性↓、NF-κB转录活性↓、IκBα降解↓、p53↑,诱导癌细胞凋亡	[54]
儿茶素衍生物	绿茶	NF-κB↓、MMP-9↓、MMP-2↓、c-Myc↓、Bcl-2↓,诱导细胞凋亡	[55]
藻蓝蛋白	螺旋藻	p-IKKβ↑、p-IκB-α↑、IκB-α↓、NF-κB核转位↑、Akt/mTOR↓、Beclin1↑,诱导细胞凋亡和自噬	[56]

注:“↓”表示下调,“↑”表示上调。

表2 中药单体调控NF-κB信号通路抑制肿瘤细胞增殖与存活

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
牛奶树碱	桑黄	NF-κB↓、Bcl-2↓、NANOG↓、SOX2↓、CD44↑,抑制细胞干性和增殖	[57]
淫羊藿苷	淫羊藿	β-catenin↓、NF-κB p65磷酸化↓、Ki67↓、VEGF↓、MMP-9↓、Caspase-3↑,调节小鼠胰腺癌皮下移植瘤增殖与凋亡	[58]
岩藻多糖	褐藻	G3BP1↓、p-NF-κB p65↓、IκBα↑,抑制胰腺癌细胞增殖	[59]
川陈皮素	陈皮	NF-κB↓,抑制癌细胞增殖,诱导自噬和G ₀ /G ₁ 细胞周期阻滞	[60]
槐定碱	苦豆子	NF-κB p65↓、IκB-α↑、TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓,抑制胰腺癌细胞增殖	[61]
萝卜硫素	羽衣甘蓝、西兰花	GSK-3β Ser9磷酸化↑、GSK-3β↓、NF-κB p65↓、c-Myc↓,抑制细胞增殖	[62]

注:“↓”表示下调,“↑”表示上调。

腺癌细胞中NF- κ B的表达,抑制NF- κ B和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)表达,上调E-cadherin和下调Vimentin表达,逆转胰腺细胞EMT,从而抑制细胞生长。积雪草苷来源于中药积雪草,可浓度依赖性地抑制PANC-1细胞中p38 MAPK和NF- κ B/p65的磷酸化。在此过程中,细胞的E-cadherin表达上调,而N-cadherin和Vimentin表达显著降低。CD44⁺和CD133⁺阳性细胞比例明显降低,且性别决定区Y框蛋白2(SRY-related HMG-box Protein 2,SOX2)和八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4,OCT4)蛋白表达水平亦显著降低,提示积雪草苷可抑制胰腺癌细胞的EMT及干细胞样特性,从而抑制胰腺癌的发生发展^[68]。花青素是广泛存在于葡萄、蓝莓、桑椹等药用植物中的天然色素。研究表明,血浆中花青素及其代谢物可抑制PANC-1胰腺癌细胞迁移,降低整合素(Integrins)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)表达,抑制NF- κ B p65和黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)磷酸化,减少ROS生成,从而发挥抗癌作用^[69]。青藤碱来源于青风藤及毛青藤。研究发现,青藤碱可通过抑制NF- κ B信号通路活化,降低ICAM-1、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1,VCAM-1)等黏附分子的表达,从而抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭^[70]。大蒜素来源于大蒜的鳞茎。马笛等^[71]研究发现,大蒜素可通过调节NF- κ B信号通路抑制胰腺癌细胞侵袭、转移。中药单体调控NF- κ B信号通路抑制肿瘤细胞侵袭、转移与EMT的机制见表3。

3.4 逆转化疗耐药性 大黄素是从虎杖和大黄中提取的多羟基蒽醌化合物。TONG H F等^[72]研究证实,大黄素可通过抑制上游激酶IKK β 活性,下调耐药细胞中NF- κ B的表达,抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)/多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1,MDR1)功能,从而恢复胰腺癌细胞的化疗敏感性。王艳丽等^[73]研究发现,姜黄素可通过抑制NF- κ B p65的核易位和微小RNA-26b-5p(microRNA-26b-5p,miR-26b-5p)的表达,增加p53基因和蛋白的表达,增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性,从而抑制胰腺癌。熊果酸来源于白花蛇舌草、夏枯草等中药。LI Z Y等^[74]研究表明,在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞及小鼠异种移植模型中,熊果酸可下调晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts,RAGE)、p-I κ B α 及p-NF- κ B p65的表达,抑制MDR1/ATP结合盒转运蛋白B1(ATP-binding cassette trans-

porter B1,ABC B1)表达,从而增强吉西他滨的化疗敏感性,发挥抗胰腺癌作用。MA J X等^[75]研究表明,雷公藤甲素能通过抑制Toll样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)/NF- κ B信号通路,降低Survivin、Cyclin D1和Bcl-2的表达,增加Bax的表达,增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。小白菊内酯是野甘菊的主要活性成分。研究表明小白菊内酯可通过抑制NF- κ B信号通路,抑制其核转位,降低NF- κ B活性,进而减少多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1,MRP1)的表达,提高吉西他滨敏感性,抑制吉西他滨耐药的胰腺癌细胞的增殖、存活、侵袭和血管生成^[76]。银杏内酯B源于中药银杏叶。LOU C J等^[77]研究发现,吉西他滨可诱导血小板活化因子受体(platelet-activating factor receptor,PAFR)表达,而银杏内酯B可剂量依赖性抑制PAFR的表达,从而降低NF- κ B/p65的磷酸化水平,抑制NF- κ B的活性,增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性并促进胰腺癌细胞凋亡。薏苡仁乳剂是由薏苡种子中提取的油性物质制成的注射用乳剂。QIAN Y F等^[78]研究发现薏苡仁乳剂能抑制NF- κ B的核转位,降低NF- κ B与DNA的结合活性,下调NF- κ B下游的抗凋亡分子Bcl-2、Survivin和COX-2的表达,从而促进胰腺癌细胞凋亡,增强吉西他滨的化疗敏感性。研究发现,黑果腺肋花楸提取物(aronia berry extract,ABE)联合吉西他滨可下调Toll样受体3(toll-like receptor 3,TLR3)、髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response 88,MYD88)和p65的表达,抑制MYD88/NF- κ B通路,减少P-gp表达,从而逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药^[79]。中药单体调控NF- κ B信号通路逆转化疗耐药性的机制见表4。

3.5 抑制肿瘤炎症微环境 柠檬苦素类化合物包括柠檬苦素、诺米林和柠檬苦素酸,均来源于柑橘属植物。研究发现,柠檬苦素类化合物能降低人胰腺癌细胞系Panc-28细胞质中NF- κ B p65表达水平,降低IL-6活性,抑制COX-2蛋白表达。结果表明,柠檬苦素类化合物能通过靶向胰腺癌细胞中的抗炎介质,发挥潜在的癌症化学预防和治疗作用^[80]。山姜素主要来源于草豆蔻的根茎或种子。邬金铃等^[81]研究发现,山姜素能降低BXPc-3细胞中NF- κ B p65蛋白表达水平,促进I κ B α 表达,降低NF- κ B信号通路活性,抑制促炎因子TNF- α 、IL-6的表达,促进抗炎因子TGF- β 、IL-10的表达,从而抑制炎症反应。进一步的研究证实,加入脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)

表3 中药单体调控NF- κ B信号通路抑制肿瘤细胞侵袭、转移与EMT

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
乙酰紫草素	紫草	NF- κ B \downarrow 、MMP-9 \downarrow 、细胞因子 \downarrow ,抑制癌细胞生长和转移	[63]
白藜芦醇	虎杖	NF- κ B \downarrow 、MMP-9 \downarrow ,抑制癌细胞转移	[64]
苦参碱	苦参	ROS \downarrow 、NF- κ B \downarrow 、MMP-2 \downarrow 、MMP-9 \downarrow 、N-cadherin \downarrow 、Vimentin \downarrow 、E-cadherin \uparrow ,抑制EMT和侵袭	[65]
姜黄素	姜黄、郁金	IL-6 \downarrow 、p-ERK \downarrow 、p-NF- κ B \downarrow ,抑制肿瘤-基质串扰、侵袭和EMT	[66]
鞣花酸	石榴皮	COX-2 \downarrow 、NF- κ B \downarrow 、Vimentin \downarrow 、E-cadherin \uparrow ,抑制EMT	[67]
积雪草苷	积雪草	p38 MAPK \downarrow 、NF- κ B/p65磷酸化 \downarrow 、N-cadherin \downarrow 、Vimentin \downarrow 、E-cadherin \uparrow 、SOX2 \downarrow 、OCT4 \downarrow 、CD44 ⁺ 和CD133 ⁺ 阳性细胞比例 \downarrow ,抑制EMT和干细胞样特性	[68]
花青素	葡萄、蓝莓、桑椹	NF- κ B p65磷酸化 \downarrow 、FAK磷酸化 \downarrow 、ROS \downarrow 、 β 1-和 β 4-整合素及ICAM-1 \downarrow ,抑制胰腺癌细胞PANC-1迁移	[69]
青藤碱	青风藤、毛青藤	NF- κ B \downarrow 、ICAM-1 \downarrow 、VCAM-1 \downarrow ,抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭	[70]
大蒜素	大蒜	E-cadherin \uparrow 、Vimentin \downarrow 、NF- κ B \downarrow ,抑制胰腺癌细胞EMT,抑制细胞侵袭和转移	[71]

注:“ \downarrow ”表示下调,“ \uparrow ”表示上调。

激活NF-κB通路后,促炎因子表达升高,炎症反应加剧;而采用柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)抑制NF-κB通路可明显降低促炎因子的表达,缓解炎症。这进一步表明山姜素能通过介导NF-κB信号通路抑制胰腺癌炎症反应。黄芩素是中药黄芩的主要活性成分,具有抗炎和抗肿瘤作用。PU W L等^[82]研究表明,黄芩素可抑制TNF-α诱导的IκBα降解和NF-κB亚基p65核转位,进而阻断NF-κB信号通路,抑制大鼠胰腺腺泡细胞系AR42J(rat pancreatic acinar cell line AR42J)的腺泡-导管化生(Acinar-to-ductal metaplasia,ADM)。同时,黄芩素还能抑制LPS诱导的一氧化氮(nitric oxide,NO)的产生和TNF-α的表达,抑制巨噬细胞的促炎活性,间接抑制AR42J细胞的ADM,从而发挥抑制胰腺癌炎症微环境的作用。中药单体调控NF-κB信号通路抑制肿瘤炎症微环境的机制见表5。

3.6 调节抗肿瘤免疫反应 人皂苷Rh₂是人参的主要活性成分之一,具有免疫调节作用。LI Q等^[83]研究发现,Rh₂可增强肿瘤免疫原性,降低免疫抑制因子水平,上调树突状细胞(dendritic cells,DC)中胱天蛋白酶募集域蛋白9(Caspase recruitment domain protein 9,CARD9)的表达,增加DC对肿瘤的浸润,促进CARD9-BCL10-MALT1信号复合物形成,激活NF-κB通路,增强DC对肿瘤抗原的识别与T细胞激活能力,从而改善胰腺癌“冷肿瘤”微环境。海胆黄多糖(sea urchin egg polysaccharide,SEP)提取自光棘球海胆卵。XIE X等^[84]研究发现SEP可通过结合自然杀伤细胞(natural killer cells,NK细胞)表面TLR4,激活TLR4/MAPKs/NF-κB信号通路,上调ERK、JNK、p38和NF-κB的磷酸化水平,促进IL-2、γ干扰素(interferon-gamma,IFN-γ)和TNF-α等细胞因子的表达,从而增强NK细胞活性,抑制胰腺癌生长。中药单体调控NF-κB信

号通路调节肿瘤免疫反应的机制见表6。

4 总 结

胰腺癌作为恶性程度最高的消化系统肿瘤之一,其进展与NF-κB信号通路的持续激活密切相关。该通路可通过调控炎症微环境、细胞增殖与凋亡、免疫逃逸及EMT进程等机制驱动胰腺癌的发生与发展。近年来,中药单体凭借多靶点、低毒性的优势,成为了干预NF-κB通路的重要药物。中药单体可通过抑制NF-κB核转位、阻断IKK/IκB磷酸化、下调促炎因子及抗凋亡蛋白表达等机制,抑制胰腺癌细胞增殖、迁移并诱导胰腺癌细胞凋亡。此外,中药单体可通过干预NF-κB与STAT3、TLR4、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/Akt等通路的交叉调控,重塑肿瘤微环境,逆转化疗耐药性。然而,现有研究仍存在局限。(1)转化瓶颈突出:多数成果基于体外实验或动物模型,缺乏多中心临床研究验证疗效及安全性,且中药单体标准化制备与质量控制体系尚不完善;(2)机制研究深度不足:NF-κB通路的时空特异性调控网络尚未明晰,中药单体对经典/非经典通路的差异化靶向效应及双向调控潜力亟待探索;(3)技术整合滞后:传统研究手段难以系统解析中药多成分协同作用网络与NF-κB动态调控的关联性。因此,未来研究应聚焦以下内容。(1)推进循证转化:结合类器官模型与真实世界研究,建立中药单体疗效预测体系,并通过代谢组学-转录组学联用技术优化药物递送与剂量方案;(2)深化机制研究:利用单细胞测序与空间多组学技术,解析中药单体对NF-κB通路微区活性的精准调控,并探索其与肿瘤代谢重编程、免疫检查点的交互机制;(3)强化中西医协同:基于中医“扶正祛邪”理论,设计中药单体联合靶向治疗或免疫治疗的个体化方案,通过调控NF-κB-炎

表4 中药单体调控NF-κB信号通路逆转化疗耐药性

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
大黄素	虎杖、大黄	IKKβ↓、NF-κB↓、P-gp↓,逆转耐药性	[72]
姜黄素	姜黄、郁金	NF-κB p65↓、miR-26b-5p↓、p53↑,增加对吉西他滨的敏感性	[73]
熊果酸	白花蛇舌草、夏枯草	RAGE↓、p-NF-κB p65↓、p-IκBα↓、MDR1↓,增强吉西他滨化疗敏感性	[74]
雷公藤甲素	雷公藤	TLR4↓、p-p65↓、NF-κB↓、Survivin↓、Cyclin D1↓、Bcl-2↓、Bax↑,增强吉西他滨化疗敏感性	[75]
小白菊内酯	野甘菊	NF-κB↓、MRP1↓、IL-8↓、VEGF↓,抑制血管生成和侵袭能力,提高吉西他滨敏感性	[76]
银杏内酯B	银杏叶	PAFR↓、NF-κB↓、磷酸化NF-κB/p65↓,增强吉西他滨敏感性	[77]
薏苡仁乳剂	薏苡仁	NF-κB↓、Bcl-2↓、Survivin↓、COX-2↓,诱导胰腺癌细胞凋亡,增强吉西他滨的化疗敏感性	[78]
黑果腺肋花楸提取物	黑果腺肋花楸	MYD88↓、TLR3↓、p65↓、P-gp↓,抑制NF-κB信号通路,克服吉西他滨耐药	[79]

注:“↓”表示下调,“↑”表示上调。

表5 中药单体调控NF-κB信号通路抑制肿瘤炎症微环境

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
柠檬苦素类化合物	柑橘	NF-κB↓、IL-6↓、COX-2↓,抑制炎症反应	[80]
山姜素	草豆蔻	NF-κB p65↓、IκBα↑、NF-κB↓、TNF-α↓、IL-6↓、TGF-β↑、IL-10↑,抑制胰腺癌细胞炎症反应	[81]
黄芩素	黄芩	IκBα降解↓、NF-κB p65核转位↓、NO↓、TNF-α↓、ADM↓,抑制炎症微环境	[82]

注:“↓”表示下调,“↑”表示上调。

表6 中药单体调控NF-κB信号通路调节抗肿瘤免疫反应

单体名称	来源中药	作用机制	参考文献
人参皂苷Rh ₂	人参	CARD9↑、DC浸润↑、CBM↑、NF-κB↑,逆转冷肿瘤免疫微环境	[83]
海胆黄多糖	光棘球海胆卵	TLR4↑、ERK↑、JNK↑、p38↑、NF-κB↑、IL-2↑、IFN-γ↑、TNF-α↑,增强NK细胞活性	[84]

注:“↓”表示下调,“↑”表示上调。

症-免疫轴实现“增效减毒”。多学科交叉与技术创新有望推动中药单体从基础研究向临床精准治疗的跨越,为胰腺癌治疗提供更具突破性的策略。

参考文献

- [1] STOOP T F, JAVED A A, OBA A, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*,2025,405(10485):1182-1202.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2024,74(3):229-263.
- [3] 徐睿锋,王泓睿,车云,等.《癌症统计数据2025》解读:中美癌症流行病学特征及长期趋势对比研究[J].*中国胸心血管外科临床杂志*,2025,32(4):442-452.
- [4] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,18(7):493-502.
- [5] HALBROOK C J, LYSSIOTIS C A, PASCA DIMAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges[J]. *Cell*,2023,186(8):1729-1754.
- [6] NEOPTOLEMOS J P, KLEEFF J, MICHL P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2018,15(6):333-348.
- [7] 郭献铸,王馨慧,常雪婷,等.中药治疗胰腺癌的基础和临床研究进展[J].*实用肿瘤杂志*,2024,39(6):573-579.
- [8] KIM A, HA J, KIM J, et al. Natural products for pancreatic cancer treatment: From traditional medicine to modern drug discovery[J]. *Nutrients*,2021,13(11):3801.
- [9] CAO Y N, YI Y N, HAN C X, et al. NF- κ B signaling pathway in tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*,2024,15:1476030.
- [10] ZINATIZADEH M R, SCHOCK B, CHALBATANI G M, et al. The nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases [J]. *Genes Dis*,2021,8(3):287-297.
- [11] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF κ B system[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*,2016,8(3):227-241.
- [12] JANEWAY C A Jr, MEDZHITOV R. Innate immune recognition[J]. *Annu Rev Immunol*,2002,20:197-216.
- [13] PAUL S, SCHAEFER B C. A new look at T cell receptor signaling to nuclear factor- κ B[J]. *Trends Immunol*,2013,34(6):269-281.
- [14] CARL N. Points of control in inflammation [J]. *Nature*,2002,420(6917):846-852.
- [15] LEDOUX A C, PERKINS N D. NF- κ B and the cell cycle[J]. *Biochem Soc Trans*,2014,42(1):76-81.
- [16] SENEGAS A, GAUTHERON J, MAURIN A G D, et al. IKK-related genetic diseases: Probing NF- κ B functions in humans and other matters[J]. *Cell Mol Life Sci*,2015,72(7):1275-1287.
- [17] HINZ M, SCHEIDEREIT C. The I κ B kinase complex in NF- κ B regulation and beyond[J]. *EMBO Rep*,2014,15(1):46-61.
- [18] SAKURAI H. Targeting of TAK1 in inflammatory disorders and cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2012,33(10):522-530.
- [19] SIL A K, MAEDA S, SANNO Y, et al. I κ B kinase- α acts in the epidermis to control skeletal and craniofacial morphogenesis[J]. *Nature*,2004,428(6983):660-664.
- [20] HU Y, BAUD V, OGA T, et al. IKK α controls formation of the epidermis independently of NF- κ B[J]. *Nature*,2001,410(6829):710-714.
- [21] SUN S C. Non-canonical NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Res*,2011,21(1):71-85.
- [22] RAZANI B, REICHARDT A D, CHENG G H. Non-canonical NF- κ B signaling activation and regulation: Principles and perspectives [J]. *Immunol Rev*,2011,244(1):44-54.
- [23] WILLMANN K L, KLAVER S, DOČU F, et al. Biallelic loss-of-function mutation in NIK causes a primary immunodeficiency with multifaceted aberrant lymphoid immunity[J]. *Nat Commun*,2014,5:5360.
- [24] ZARNEGAR B J, WANG Y Y, MAHONEY D J, et al. Noncanonical NF- κ B activation requires coordinated assembly of a regulatory complex of the adaptors cIAP1, cIAP2, TRAF2 and TRAF3 and the kinase NIK[J]. *Nat Immunol*,2008,9(12):1371-1378.
- [25] SHARFE N, MERICO D, KARANXHA A, et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function[J]. *J Autoimmun*,2015,65:90-100.
- [26] VALLABHAPURAPU S, MATSUZAWA A, ZHANG W Z, et al. Nonredundant and complementary functions of TRAF2 and TRAF3 in a ubiquitination cascade that activates NIK-dependent alternative NF- κ B signaling[J]. *Nat Immunol*,2008,9(12):1364-1370.
- [27] DAS T, CHEN Z L, HENDRIKS R W, et al. A20/tumor necrosis factor α -induced protein 3 in immune cells controls development of autoinflammation and autoimmunity: Lessons from mouse models[J]. *Front Immunol*,2018,9:104.
- [28] TROMPOUKI E, HATZIVASSILIOU E, TSICHRITZIS T, et al. CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF- κ B activation by TNFR family members[J]. *Nature*,2003,424(6950):793-796.
- [29] BRUMMELKAMP T R, NIJMAN S M B, DIRAC A M G,

- et al. Loss of the cylindromatosis tumour suppressor inhibits apoptosis by activating NF- κ B[J]. *Nature*, 2003,424(6950):797-801.
- [30] KOVALENKO A, CHABLE-BESSIA C, CANTARELLA G, et al. The tumour suppressor CYLD negatively regulates NF- κ B signalling by deubiquitination[J]. *Nature*,2003, 424(6950):801-805.
- [31] KEUSEKOTTEN K, ELLIOTT P R, GLOCKNER L, et al. OTULIN antagonizes LUBAC signaling by specifically hydrolyzing Met1-linked polyubiquitin[J]. *Cell*,2013,153 (6):1312-1326.
- [32] FIIL B K, DAMGAARD R B, WAGNER S A, et al. OTULIN restricts Met1-linked ubiquitination to control innate immune signaling[J]. *Mol Cell*,2013,50(6):818-830.
- [33] CHEN X L, SUN F X, WANG X Q, et al. Inflammation, microbiota, and pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell Int*,2025,25(1):62.
- [34] LIU X M, TANG R, XU J, et al. CRIP1 fosters MDSC trafficking and resets tumour microenvironment via facilitating NF- κ B/p65 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gut*,2023,72(12):2329-2343.
- [35] SUN R X, SUN Y S, WU C L, et al. CXCR4-modified CAR-T cells suppresses MDSCs recruitment via STAT3/NF- κ B/SDF-1 α axis to enhance efficacy against pancreatic cancer[J]. *Mol Ther*,2023,31(11):3193-3209.
- [36] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, et al. Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF- κ B-mediated production of CXCL1[J]. *Cancer Res*,2021,81(16):4305-4318.
- [37] ZHAO T S, XIAO D, JIN F J, et al. ESE3-positive PSCs drive pancreatic cancer fibrosis, chemoresistance and poor prognosis via tumour-stromal IL-1 β /NF- κ B/ESE3 signalling axis[J]. *Br J Cancer*,2022,127(8):1461-1472.
- [38] SUN Q Q, FAN G X, ZHUO Q F, et al. Pin1 promotes pancreatic cancer progression and metastasis by activation of NF- κ B-IL-18 feedback loop[J]. *Cell Prolif*,2020, 53(5):e12816.
- [39] JIAO J Y, RUAN L J, CHENG C S, et al. Paired protein kinases PRKCI-RIPK2 promote pancreatic cancer growth and metastasis via enhancing NF- κ B/JNK/ERK phosphorylation[J]. *Mol Med*,2023,29(1):47.
- [40] QUE D W, KUANG F M, KANG R, et al. ACSS2-mediated NF- κ B activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):1483.
- [41] XIONG L M, LI D M, XIAO G, et al. HSP70 promotes pancreatic cancer cell epithelial-mesenchymal transformation and growth via the NF- κ B signaling pathway[J]. *Pancreas*,2025,54(2):e89-e96.
- [42] XU Z H, HOU Y F, ZOU C P, et al. Alizarin, a nature compound, inhibits the growth of pancreatic cancer cells by abrogating NF- κ B activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2022,18(7):2759-2774.
- [43] 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.
- [44] SUN S Q, FAN R, CHANG L, et al. Isoferulic acid inhibits proliferation and migration of pancreatic cancer cells, and promotes the apoptosis of pancreatic cancer cells in a mitochondria-dependent manner through inhibiting NF- κ B signalling pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2025,52(3):e70025.
- [45] 王立文,谢梦燕,林莉莉.和厚朴酚增强吉西他滨诱导胰腺癌细胞凋亡的机制研究[J].*中国临床药理学杂志*,2016, 32(11):1027-1030.
- [46] LU Z, LAI Z Q, LEUNG A W N, et al. Exploring brusatol as a new anti-pancreatic cancer adjuvant: Biological evaluation and mechanistic studies[J]. *Oncotarget*,2017,8(49):84974-84985.
- [47] JEONG Y, LIM J W, KIM H. Lycopene inhibits reactive oxygen species-mediated NF- κ B signaling and induces apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Nutrients*,2019, 11(4):762.
- [48] TIAN Q M, ZHANG P, WANG Y H, et al. A novel triptolide analog downregulates NF- κ B and induces mitochondrial apoptosis pathways in human pancreatic cancer[J]. *eLife*,2023,12:e85862.
- [49] LI K, ZHOU Y, CHEN Y L, et al. A novel natural product, britanin, inhibits tumor growth of pancreatic cancer by suppressing nuclear factor- κ B activation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2020,85(4):699-709.
- [50] 陈卓,刘胜楠,吴克俭,等.不同剂量山柰酚对胰腺癌细胞株PANC-1增殖、凋亡的影响及机制探讨[J].*山东医药*, 2018,58(3):27-30.
- [51] JI B L, XIA L P, ZHOU F X, et al. Aconitine induces cell apoptosis in human pancreatic cancer via NF- κ B signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(23):4955-4964.
- [52] HE F, ZHANG S H, LI Y N, et al. The structure elucidation of novel Arabinogalactan LRP1-S2 against pancreatic cancer cells growth in vitro and in vivo[J]. *Carbohydr Polym*,2021,267:118172.
- [53] LIU X, XIAO X Y, SHOU Q Y, et al. Bufalin inhibits pancreatic cancer by inducing cell cycle arrest via the c-Myc/NF- κ B pathway[J]. *J Ethnopharmacol*,2016,193:

- 538-545.
- [54] DELMA C R, THIRUGNANASAMBANDAN S, SRINIVASAN G P, et al. Fucoidan from marine brown algae attenuates pancreatic cancer progression by regulating p53-NF κ B crosstalk[J]. *Phytochemistry*, 2019, 167: 112078.
- [55] SUHAIL M, REHAN M, TARIQUE M, et al. Targeting a transcription factor NF- κ B by green tea catechins using in silico and in vitro studies in pancreatic cancer[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1078642.
- [56] LIAO G Y, GAO B, GAO Y N, et al. Phycocyanin inhibits tumorigenic potential of pancreatic cancer cells: Role of apoptosis and autophagy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34564.
- [57] CHANDIMALI N, HUYNH D L, JIN W Y, et al. Combination effects of hispidin and gemcitabine via inhibition of stemness in pancreatic cancer stem cells[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7): 3967-3975.
- [58] 代云龙, 吴礼国, 章志军, 等. 淫羊藿苷抑制 β -catenin和NF- κ B p65的活性对小鼠胰腺癌皮下移植瘤生长和运动的调节[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(3): 343-348.
- [59] 李元元, 唐贝, 李焯, 等. 岩藻多糖调控G3BP1/NF- κ B信号通路影响胰腺癌细胞增殖[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(9): 1615-1621.
- [60] JIANG H, CHEN H Q, JIN C, et al. Nobiletin flavone inhibits the growth and metastasis of human pancreatic cancer cells via induction of autophagy, G₀/G₁ cell cycle arrest and inhibition of NF- κ B signalling pathway[J]. *J BUON*, 2020, 25(2): 1070-1075.
- [61] 任丽平, 李先佳, 金少举. 槐定碱对人胰腺癌细胞株capan-1增殖及NF- κ B信号通路的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(16): 1576-1579.
- [62] PARK M J, KIM Y H. Anti-cancer effect of sulforaphane in human pancreatic cancer cells via PaCa-2[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7(12): e70074.
- [63] CHO S C, CHOI B Y. Acetylshikonin inhibits human pancreatic PANC-1 cancer cell proliferation by suppressing the NF- κ B activity[J]. *Biomol Ther*, 2015, 23(5): 428-433.
- [64] QIAN W K, XIAO Q G, WANG L, et al. Resveratrol slows the tumorigenesis of pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110116.
- [65] HUANG M N, XIN W. Matrine inhibiting pancreatic cells epithelial-mesenchymal transition and invasion through ROS/NF- κ B/MMPs pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 55-61.
- [66] LI W, SUN L K, LEI J J, et al. Curcumin inhibits pancreatic cancer cell invasion and EMT by interfering with tumor-stromal crosstalk under hypoxic conditions via the IL-6/ERK/NF- κ B axis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 382-392.
- [67] CHENG H, LU C L, TANG R B, et al. Ellagic acid inhibits the proliferation of human pancreatic carcinoma PANC-1 cells in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 12301-12310.
- [68] HE Y G, PENG X H, ZHENG L, et al. Asiaticoside inhibits epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like properties of pancreatic cancer PANC-1 cells by blocking the activation of p65 and p38MAPK[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(1): 196-206.
- [69] MOSTAFA H, BEHRENDT I, MEROÑO T, et al. Plasma anthocyanins and their metabolites reduce in vitro migration of pancreatic cancer cells, PANC-1, in a FAK- and NF- κ B dependent manner: Results from the ATTACH-study a randomized, controlled, crossover trial in healthy subjects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114076.
- [70] 陈伟毅, 洪炼哲, 彭靖, 等. 青藤碱抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭及其与NF- κ B信号通路的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3): 359-368.
- [71] 马笛, 贺川, 魏媛, 等. 大蒜素对TGF- β 1诱导的胰腺癌细胞EMT的抑制作用及其机制[J]. *山东医药*, 2016, 56(41): 18-21.
- [72] TONG H F, HUANG Z, CHEN H, et al. Emodin reverses gemcitabine resistance of pancreatic cancer cell lines through inhibition of IKK β /NF- κ B signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 9839-9848.
- [73] 王艳丽, 戈立秀, 曾昭伟, 等. 姜黄素抑制NF- κ B核易位调控胰腺癌对吉西他滨的敏感性[J]. *重庆医学*, 2024, 53(15): 2247-2253.
- [74] LI Z Y, CHEN S Y, WENG M H, et al. Ursolic acid restores sensitivity to gemcitabine through the RAGE/NF- κ B/MDR1 axis in pancreatic cancer cells and in a mouse xenograft model[J]. *J Food Drug Anal*, 2021, 29(2): 262-274.
- [75] MA J X, SUN Y L, YU Y, et al. Triptolide enhances the sensitivity of pancreatic cancer PANC-1 cells to gemcitabine by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6): 3750-3760.
- [76] DENDA Y, MATSUO Y, SUGITA S, et al. The natural product parthenolide inhibits both angiogenesis and invasiveness and improves gemcitabine resistance by suppressing nuclear factor κ B activation in pancreatic cancer cell lines[J]. *Nutrients*, 2024, 16(5): 705.
- [77] LOU C J, LU H B, MA Z G, et al. Ginkgolide B enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines via inhibiting PAFR/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 563-572. (下转第139页)

- mechanism of *Pueraria Lobata* (Willd.) Ohwi in the regulation of obesity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118703.
- [80] LI M W, CHI X W, WANG Y, et al. Trends in insulin resistance: Insights into mechanisms and therapeutic strategy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):216.
- [81] GRUBER J, HANSEN R, QUBAD M, et al. Impact of insulin and insulin resistance on brain dopamine signalling and reward processing: An underexplored mechanism in the pathophysiology of depression? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 149: 105179.
- [82] MOGHBELI M, KHEDMATGOZAR H, YADEGARI M, et al. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 101: 135-168.
- [83] ZHANG W, LIU C Q, WANG P W, et al. Puerarin improves insulin resistance and modulates adipokine expression in rats fed a high-fat diet[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 398-402.
- [84] ZHAO L P. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(9): 639-647.
- [85] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current evidence and perspectives[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(3): 317-332.
- [86] SUDA K, MATSUDA K. How microbes affect depression: Underlying mechanisms via the gut-brain axis and the modulating role of probiotics[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1172.
- [87] ZHONG Q, CHEN J J, WANG Y, et al. Differential gut microbiota compositions related with the severity of major depressive disorder[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 907239.
- [88] LIU L X, WANG H Y, RAO X C, et al. Comprehensive analysis of the lysine acetyloyme and succinylome in the hippocampus of gut microbiota-dysbiosis mice[J]. *J Adv Res*, 2021, 30: 27-38.
- [89] XU Q, SUN L H, CHEN Q, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to depression-like behaviors via hippocampal NLRP3-mediated neuroinflammation in a postpartum depression mouse model[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 220-235.
- [90] 赵亚, 谢芳一, 陈长青, 等. 温阳药对糖尿病前期大鼠降糖作用的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(2): 139-143.
- [91] 李吉武, 唐爱华, 赵伟, 等. 温阳益气活血方对肥胖2型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(5): 409-413.
- [92] LIU M T, HUANG Y J, ZHANG T Y, et al. Lingguizhugan decoction attenuates diet-induced obesity and hepatosteatosis via gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27): 3590-3606.
- [93] NING Y, GONG Y J, ZHENG T Y, et al. Lingguizhugan decoction targets intestinal microbiota and metabolites to reduce insulin resistance in high-fat diet rats[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 2427-2442.
- [94] WU R, ZHAO D D, AN R, et al. Linggui Zhugan formula improves glucose and lipid levels and alters gut microbiota in high-fat diet-induced diabetic mice [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 918.

(收稿日期: 2025-05-09 编辑: 罗英姣)

(上接第115页)

- [78] QIAN Y F, YANG B, XIONG Y, et al. Coix seed emulsion synergistically enhances the antitumor activity of gemcitabine in pancreatic cancer through abrogation of NF- κ B signaling[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1517-1525.
- [79] LI Y, XU C M, HAN H Y, et al. Aronia berry extract modulates MYD88/NF- κ B/P-glycoprotein axis to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7): 911.
- [80] CHIDAMBARA MURTHY K N, JAYAPRAKASHA G K, SAFE S, et al. Citrus limonoids induce apoptosis and inhibit the proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 1111-1120.
- [81] 邬金铃, 熊莉, 罗兰, 等. 山姜素介导NF- κ B信号通路对胰腺癌细胞BXPC-3增殖、侵袭和炎症反应的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(5): 399-405.
- [82] PU W L, LUO Y Y, BAI R Y, et al. Baicalein inhibits acinar-to-ductal Metaplasia of pancreatic acinar cell AR42J via improving the inflammatory microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5747-5755.
- [83] LI Q, HE J L, LI S L, et al. The combination of gemcitabine and ginsenoside Rh2 enhances the immune function of dendritic cells against pancreatic cancer via the CARD9-BCL10-MALT1/NF- κ B pathway[J]. *Clin Immunol*, 2023, 248: 109217.
- [84] XIE X, MA L M, ZHOU Y R, et al. Polysaccharide enhanced NK cell cytotoxicity against pancreatic cancer via TLR4/MAPKs/NF- κ B pathway in vitro/vivo[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 225: 115223.

(收稿日期: 2025-06-05 编辑: 蒋凯彪)