

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.029

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1559.009.html>(2021-02-04)

胰腺癌干细胞作为胰腺癌治疗靶点的研究进展^{*}

刘旭,董勤综述,王震侠,赵建国[△]审校

(内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科,呼和浩特 010050)

[摘要] 胰腺导管腺癌(PDAC)是胰腺癌最常见的类型,其总体生存期为 6~12 个月,5 年生存率低于 7%,这主要是由于该肿瘤的早期局部侵袭和转移,以及肿瘤内存在的一种高度可塑性的肿瘤干细胞(CSCs)。CSCs 是肿瘤内具有干细胞特性的一个小亚群,在 PDAC 中,占胰腺所有肿瘤细胞的不到 1%,但其可使 PDAC 产生化疗耐药、增强致瘤能力,并且还和肿瘤的发生、发展、转移有着密切的联系。越来越多的证据支持 CSCs 作为 PDAC 诱导细胞的存在,并且正在努力开发针对这些细胞的治疗策略。该文总结了目前对胰腺癌干细胞(PCSC)的认识及近年来的研究进展,概述以 PCSC 为靶点治疗 PDAC 的研究现状。

[关键词] 肿瘤干细胞;胰腺导管腺癌;靶向治疗

[中图分类号] R657.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)07-1212-05

Research progresses of pancreatic cancer stem cells as therapeutic targets of pancreatic cancer^{*}

LIU Xu, DONG Qin, WANG Zhenxia, ZHAO Jianguo[△]

(Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhehot, Inner Mongolia 010050, China)

[Abstract] Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common type of pancreatic cancer, with an overall survival of 6–12 months and a 5-year survival rate of less than 7%, which is mainly due to the early local invasion and metastasis of the tumor, and a kind of highly plastic tumor stem cells (CSCs) existing in the tumor. CSCs are a small subset of stem cells with tumor characteristics. In PDAC, they account for less than 1% of all tumor cells in the pancreas, but they can make PDAC resistant to chemotherapy, enhance tumorigenicity, and also closely related to the occurrence, development and metastasis of tumors. More and more evidence supports the existence of CSCs as PDAC induced cells, and the efforts are being made to develop therapeutic strategies for these cells. This article summarizes the current understanding of pancreatic cancer stem cells (PCSC) and the research progress in recent years, and also summarizes the research status quo of PCSC as a target in the treatment of PDAC.

[Key words] tumor stem cells; ductal adenocarcinoma of the pancreas; targeted therapy

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌(pancreatic cancer, PC)最常见的类型,并且 PDAC 的发病率呈逐年上升趋势,预计到 2030 年,它将成为癌症相关死亡的第二大原因,PDAC 预后非常差,5 年生存率低于 7%^[1]。该病的低生存率主要是由于高侵袭性,固有的化疗耐药性,以及缺乏有效的靶向治疗途径。大多数 PDAC 患者确诊时已是晚期,只有不到 20% 的患者有条件行手术治疗^[2],所以,大多数患者必须接受化学药物治疗,但

常用的化疗药物延长 PDAC 患者的生存期的效果并不理想。近年来,随着人们对 PDAC 的认识不断加深,越来越多的证据表明,PDAC 的耐药和转移主要受肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的影响。CSCs 不仅在肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用,在肿瘤的抗药性和转移中也起着至关重要的作用,对 PDAC 患者而言,CSCs 可能是有效的新的治疗靶点。本文就近年来国内外对胰腺癌干细胞(pancreatic cancer stem cells, PCSC)的研究进展进行综述,并分

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81560384);内蒙古自治区科技计划项目(2019GG085);内蒙古自然科学基金项目(2019MS08025);内蒙古自治区草原英才创新人才团队项目(DC1900003486)。 作者简介:刘旭(1995—),在读硕士,主要从事肝胆胰脾外科工作。 [△] 通信作者, E-mail:doctor1998zjg@163.com。

析和讨论针对 PCSC 的治疗方案。

1 CSCs

干细胞是一种未分化的细胞,其主要特征是具有无限的增殖能力,使自我更新和分化为不同类型的细胞。无限的增殖潜能、自我更新和对凋亡的抵抗是癌细胞反映的干细胞特性。对于 CSCs 的来源有一种假设,即肿瘤内部存在一个层次结构,有一个独特的 CSCs 群维持着癌症进展^[3]。自从人类第一次在体外分离出 CSCs 细胞后,CSCs 几乎在所有实体肿瘤中被发现,包括 PDAC^[4]。目前 CSCs 的确切来源尚不清楚,但由于其功能与干细胞相似,许多学者认为其可能来自转化的干细胞或祖细胞,或通过存在于成人组织中的分化细胞的去分化而产生。在成人胰腺细胞中,即使是终末分化的细胞也表现出高度的可塑性。另外还有一种假说,认为癌细胞的“干细胞性”可能是一种状态,而不是一个实体^[5],即非 CSCs 可补充 CSCs 池,使 PDAC 患者体内的肿瘤细胞很难彻底清除,不能得到较好的治疗效果。

CSCs 的典型特征是他们的致癌能力,虽然 CSCs 在肿瘤内的细胞数量有限,但它们会促进肿瘤的生长,具有自我更新和产生异种癌细胞系的潜力。CSCs 不仅具有自我更新能力还有多分化能力,还具有缓慢的细胞周期动力学、通过药物外排转运体对化疗药物的有效处理、增加醛脱氢酶-1 活性和改变线粒体的代谢等特点^[6]。

目前,在 PDAC 中,鉴定 PCSC 的方法主要有表面标记物检测,成球生长实验,侧群细胞检测。识别 PCSC 的最佳方法之一是在 PC 中使用流式细胞术检测 CD44、CD24、ESA、CD133 和 c-met 等细胞表面标记物。HEIDT 等^[4]在 2007 年首次使用流式细胞术分离出 PCSC,认为 CD44⁺CD24⁺ESA⁺是 PCSC 表面标记物,并认为其具有侵袭性和致癌能力。为了方便地在临床早期识别 PCSC,可以通过血液标本进行检测,目前有一种方法可使用微流控平台对循环肿瘤细胞和 CSCs 进行分离,该平台依旧使用针对 PCSC 表面标记物进行分离,可以可靠地分离 CSCs,并评估肿瘤的进展,以及进行复发检测^[7]。

2 PCSC 的表面标记物

缺乏可靠的细胞表面标记物阻碍了 PDAC 患者的早期诊断,并且越来越多的证据表明,细胞表面标记物与 PC 的耐药、转移相关。最常见的鉴别方式是使用流式细胞术分离他们,包括 CD24、CD44、CD133、c-met、乙醛脱氢酶 1 (acetaldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) 等。HEIDT 等^[4]的研究提示 CD24⁺CD44⁺ESA⁺干细胞亚群与自我更新能力及信号通路上调有

关,同时他们还增加了肿瘤的生长潜力和侵袭性。尽管目前认为 CD133⁺细胞比 CD44⁺和 CD24⁺细胞具有更多的致瘤和转移潜能,但更多的观点认为 CD133 表达对 PDAC 患者总生存期无明显影响。c-met 是一种参与肿瘤生长和转移的新标记物。笔者发现,ALDH1 在正常和恶性的干细胞中活性明显增加,其可作为不良预后的一个预测指标。其他的 PCSC 表面标记物还有微管调节器 DCLK1、oct4、EpCAM 等。但到目前为止并未有 PC 的 100% 特异性标记物,加上 CSCs 的异质性,使得早期检测 PCSC 变得异常困难。

然而,PCSC 中并不是某一特性标记物单独存在,往往都是几种标记物共表达。尤其是 CD22、CD44、ESA 三联体阳性在 PC 中的作用。最近的研究表明,其他 CSCs 标志物如 DCLK1 和 CD133 的表达可能与 CD24、CD44、EpCAM 阳性有关,这一观察结果表明 PC 中大多数 CSCs 标志物之间存在着较强的相关性^[8]。此外,SKODA 等^[9]发现,在生存期最短的患者肿瘤来源的细胞系中,CD24⁺CD44⁺EpCAM⁺CD133⁺细胞比例最高。这些研究表明在 PC 中,CSCs 表面标记物之间存在着广泛复杂的相关作用和关系,并且他们的相互作用可能会对 PDAC 的发展和产生较大影响。

3 PCSC 的信号通路

已有研究表明,多种信号通路参与 PCSC 的进展,对这些信号通路的进一步了解有助于设计和开发新的治疗靶点。

3.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路参与许多组织和器官的体细胞和干细胞的维持,并通过调节细胞周期进程、凋亡、EMT、血管生成、干性、肿瘤免疫微环境等参与 PC 的发生,并且 Wnt 失调已显示出引起 PC 的耐药性^[10]。以 Wnt/ β -catenin 信号通路为靶点可以增强 PDAC 化疗药物的敏感性,并且有研究表明,天然化合物桦木酸苷可能通过抑制 β -catenin 蛋白的表达,从而影响肿瘤的生长^[11]。

3.2 Hedgehog (HH) 信号通路

HH 信号通路在胚胎发育和成体组织的维持中起着至关重要的作用。它的失调与肿瘤的发生密切相关,在 70% 的 PDAC 中发现了它的过度表达^[12],在 PDAC 中它能促进肿瘤的生长和转移^[13]。有趣的是,健康胰腺中不存在 HH 配体的过度表达,但从胰腺腺管内上皮瘤到浸润性腺癌,这种表达显著增加^[12]。最近的研究表明,天然化合物雷公藤内酯醇和绿磷脂二酮哌嗪-NT1721 通过抑制 HH 信号抑制 PC 细胞增殖,和吉西他滨等化疗药物联合使用可增加 PDAC 患者药物敏感性,延长生存期^[14-15]。

3.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路在多细胞的增殖、干细胞维持、细胞调控、分化和内环境稳定中发挥重要作用,并参与血管生成^[16]。CUI 等^[17]的研究表明,长链非编码 RNA-SNHG1 通过激活 PC 的 Notch-1 信号通路促进 PC 细胞的生长和转移。Notch 信号通路也有助于 EMT 的调节,利用 siRNA 抑制 Notch 信号传导部分逆转 EMT 表型,这表明 Notch 通路参与 PCSC 的自我更新和 EMT 过程。

3.4 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是癌症的主要调节因子,在肿瘤的发生过程中,他在生长、增殖、运动、存活和血管生成中起着重要作用。最近的一项研究结果表明,mTOR 抑制剂雷帕霉素联合顺铂可抑制 PC 细胞 PI3K、AKT、磷酸 mTOR 的表达,导致细胞凋亡率明显升高,从而增加化疗敏感性^[18]。但一项使用吉西他滨和雷帕霉素联合治疗 PC 局部晚期和转移性晚期患者的 I/II 期临床试验显示,这种联合治疗的结果是可行的,不良反应可控,但没有显示出任何显著的临床疗效^[19]。

在 PCSC 的调控中,除了上面已经阐述的几种信号通路外,还有 HIPPO、JAK-STAT、MAPK-ERK、FOXMI、IL-8/CXCR1 等信号通路也都参与了 PCSC 活性的调节。天然化合物在阻断 PCSC 的上述信号通路上均显示出比较好的效果,并且已获得较多实验证实,但其具体临床效果及临床意义并不是很明确,需要更多的临床试验进行证明。

4 PCSC 参与的化学耐药性及针对 PCSC 为靶点的治疗

目前 PDAC 的理想治疗标准是先行手术后辅助化疗,但由于缺乏早期检测和筛查方法,对化疗的耐药及转移,导致 PDAC 患者整体治疗效果比较差。其中化疗耐药是肿瘤治疗成功的主要障碍。许多药物不能消除 PDAC,是肿瘤复发和转移的主要原因。CSCs 的未分裂状态 G₀ 期可保护他们免受化学药物的细胞毒性,并代表治疗后期肿瘤复发的生物学基础^[20]。CSCs 介导的化疗药物的耐药机制还不清楚,很可能是由 ATP 结合盒(ABC)药物转运蛋白,解毒酶,DNA 修复能力和抗凋亡蛋白过表达介导的耐药性。并且,CSCs 在逃避免疫检测和免疫消除方面具有优势,有证据表明 CSCs 表达低水平的 T 细胞激活共刺激分子和高水平的 T 细胞抑制分子,包括 PD-L1^[21]。此外,即使 CSCs 与肿瘤转移的确切关系尚不清楚,但肿瘤仍具有转移能力,这可能是继发于 CSCs 与癌细胞 EMT 之间的密切关系,这是由于存在共同的信号通路,如 Wnt/ β -catenin 和 Notch 信号通路。

除了上述的细胞表面标记物和信号通路参与 PCSC 发生、发展,研究人员还发现,CSCs 中的多个生

物活性过程可以通过 miRNAs 来调控,miRNAs 是一种内源性非编码 RNA,它能通过影响多种细胞和分子途径和靶点发挥其调节作用,如血管生成、生长、分化、转移、稳态等^[22]。miRNA-21 与吉西他滨耐药有关,还有其他与 PCSC 相关的 miRNA,如 miR-221、miR-19、miR-155 等,被证明可促进肿瘤生长、转移和侵袭。因此,抑制这些 miRNA 功能可以提高化疗效果。然而,miR-30b 的上调会抑制 EMT 过程,特别是在 CD24⁺CD44⁺EPCAM⁺ 患者,可以对 PDAC 患者进行治疗^[23]。这说明不同的 miRNA 对 PCSC 分别起不同的作用,并且都将参与到 PCSC 的调节中,故对 miRNA 的研究将有助于清除 PCSC,提高 PDAC 患者的生存期。

上述信号通路中已讲到,某些天然化合物也可能有助于 PCSC 的根除,并通过多种信号途径治疗 PDAC 患者。姜黄素和表儿茶素没食子酸酯(EGCG)通过下调 STAT3 信号抑制 CD44⁺ 干细胞中被证明有效,而 EGCG 在人 PC 裸鼠体内的研究表明,EGCG 通过调节 FOXO3 转录因子和诱导细胞凋亡而抑制生长^[24]。还有槲皮素和白藜芦醇,他们都通过抑制 EMT 过程来影响 PCSC,HOCA 等^[25]的研究证实了这一点,并且还认为槲皮素对 PCSC 的 EMT 的阻止作用大于白藜芦醇,比白藜芦醇更能有效地抑制肿瘤转移。

同时,一些非癌症相关药物对不同的人 CSCs 显示出抗癌作用,他们通过抑制一些重要的 PCSC 通路,对 PDAC 患者起到辅助治疗的作用。其中抗生素类药物最为繁多。盐霉素已被证实通过靶向 CD133⁺ 途径可以有效地杀灭 CSCs;Gramicidin 是一种离子载体抗生素,通过调节巨噬细胞与肿瘤细胞的相互作用而发挥作用,并且发现它可以通过下调 CD47,发挥对 PCSC 的抑制作用^[26];还包括其他的抗生素,如阿奇霉素、替加环素、氯霉素等都相继被证实可对 PCSC 有影响。二甲双胍通过抑制 CSCs 利用的线粒体氧化代谢途径和 mTOR 途径,减少 PCSC 的数量,靶向治疗 PDAC 患者;他汀类药物不仅能降低胆固醇,还能抑制癌细胞的生长、蛋白质合成和细胞周期进程,从而降低 PCSC 的生存能力;阿司匹林使 CSCs 对吉西他滨敏感,已被证明可以阻止 PDAC 进展,并有助于防止复发^[27]。目前越来越多的非癌相关药物被发现可以靶向针对 PCSC 进行治疗,抑制 PDAC 的进展、耐药、复发和转移,但其对正常细胞的影响及具体临床疗效尚不明确,需要更多的临床试验去证明。

为了提高化疗药物的生物利用度,纳米颗粒(nanoparticles,NPs)被开发用于靶向 CSCs,降低细胞毒性,提高治疗效果^[28]。有研究表明,金纳米颗粒可以增强肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性,并且逆转

PC 细胞的 EMT 过程,从而降低 PC 细胞的致瘤性,抑制 PCSC 生长,抑制肿瘤转移的潜在信号通路^[29]。姜黄素纳米颗粒显示出比较大的生物利用度,在大鼠模型中,与传统姜黄素相比,吉西他滨的血液浓度-时间曲线下的面积增加了 40 倍以上,在人体试验中增加了 27 倍^[30]。利用 NPs 靶向 CSCs,进行治疗 PDAC 不断被重视,并且取得了越来越多的研究成果。虽然 NPs 可以辅助各种靶向药物治疗 PDAC,但目前 NPs 仍存在载药量低、效率低的问题,已知的 NPs 负载双药模式可以暂时解决这一问题,但其仍存在双药选择和配比问题,所以需要进一步开发更加有效的以 PCSC 为靶点的药物递送的 NPs 去彻底解决这一问题。

5 小 结

目前,大多数针对 PDAC 的药物因为耐药而不能很好地清除肿瘤细胞,导致患者预后不良,急需寻找新的靶向药物。现在发现 PCSC 在 PDAC 发生、发展中的作用越来越大,它们是 PDAC 患者手术和化疗后复发的原因之一。CSCs 通过有限数量的关键途径发挥作用,但这些细胞维持和操纵肿瘤环境的详细机制尚不清楚。笔者认为,以 PCSC 的表面标记物和关键信号通路为靶点进行治疗是延长 PDAC 患者术后生存期的关键,但以 PCSC 为靶点进行治疗的同时,药物对人体正常干细胞产生的影响不可忽视,因为 PCSC 与正常干细胞有相似的特征,如果能找到特异性的靶向药物或找到完美的 NPs 去精准递送化疗药物,那么这将成为治疗 PDAC 患者的一个突破,但以上假设依赖于能够精准识别 PCSC,这就需要更多的实验去探索 PCSC 完美的细胞表面标记物,以及更多的临床实验去证明相关靶向药物的有效性,以提高 PDAC 患者早期诊断和总体治疗效果。

参考文献

- [1] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [2] RODRIGUEZAZNAR E, WIESMULLER L, SAINZ B, et al. EMT and stemness-key players in pancreatic cancer stem cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1136.
- [3] SILVA-DIZ S V, LORENZO-SANZ L, BERNAT-PE GUERA A, et al. Cancer cell plasticity: impact on tumor progression and therapy response[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 48-58.
- [4] HEIDT D G, LI C, MOLLENBERG N, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. *J Surg Res*, 2006, 130(2): 194-195.
- [5] PATRICK C H, SAINZ B. Pancreatic cancer stem cells: a state or an entity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 223-231.
- [6] PEIXOTO J, LIMA J. Metabolic traits of cancer stem cells[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(8): 033464.
- [7] VARILLAS J I, ZHANG J L, CHEN K F, et al. Microfluidic isolation of circulating tumor cells and cancer stem-like cells from patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1417-1425.
- [8] NISHIO K, KIMURA K, AMANO R, et al. Doublecortin and CaM kinase-like-1 as an Independent prognostic factor in patients with resected pancreatic carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(31): 5764-5772.
- [9] SKODA J, HERMANOVA M, LOJA T, et al. Co-Expression of cancer stem cell markers corresponds to a pro-tumorigenic expression profile in pancreatic adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159255.
- [10] RAM M M, GATLA H, VERLEKAR D, et al. Wnt/ β -Catenin signaling: the culprit in pancreatic carcinogenesis and therapeutic resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4242.
- [11] 潘晶晶, 周含煜, 汪舸, 等. 桦木酸对胰腺癌细胞增殖影响及其机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(6): 385-388, 394.
- [12] VAN MACKELENERGH M G, STROES C I, SPIJKER R, et al. Clinical trials targeting the stroma in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 588.
- [13] NIYAZ M, KHAN M S, WANI R A, et al. Sonic hedgehog protein is frequently up-regulated in pancreatic cancer compared to colorectal cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 551-557.
- [14] KOWOLIK C M, LIN M, XIE J, et al. Attenuation of hedgehog/GLI signaling by NT1721 extends survival in pancreatic cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 431.
- [15] FENG J, RAO M J, WANG M, et al. Triptolide

- suppresses pancreatic cancer cell proliferation by inhibiting hedgehog signaling pathway activity[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(10):1409-1412.
- [16] VENKATESH V, NATARAJ R, THANGARAJ G S, et al. Targeting notch signalling pathway of cancer stem cells[J]. *Stem Cell Investig*, 2018, 5(3):5.
- [17] CUI L, DONG Y, WANG X C, et al. Downregulation of long noncoding RNA SNHG1 inhibits cell proliferation, metastasis, and invasion by suppressing the Notch-1 signaling pathway in pancreatic cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):6106-6112.
- [18] LI B, YANG J, LU Z, et al. A study on the mechanism of rapamycin mediating the sensitivity of pancreatic cancer cells to cisplatin through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J BUON*, 2019, 24(2):739-745.
- [19] KARAVASILIS V, SAMANTAS E, KOLIOU G A, et al. Gemcitabine combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. a Hellenic cooperative oncology group phase I / II study [J]. *Target Oncol*, 2018, 13(6):715-724.
- [20] LAI E, PUZZONI M, ZIRANU P, et al. New therapeutic targets in pancreatic cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 81:101926.
- [21] YC H, CHAO Y J, HSIEH M H, et al. Low CD8⁺ T cell infiltration and high PD-L1 expression are associated with level of CD44⁺/CD133⁺ cancer stem cells and predict an unfavorable prognosis in pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):541.
- [22] NAHAND J S, TAGHIZADEH-BOROJENI S, KARIMZADEH M, et al. microRNAs: new prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17064-17099.
- [23] XIONG Y, WANG Y, WANG L, et al. MicroRNA-30b targets Snail to impede epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer stem cells[J]. *J Cancer*, 2018, 9(12):2147-2159.
- [24] SHANKAR S, MARSH L, SRIVASTAVA R K. EGCG inhibits growth of human pancreatic tumors orthotopically implanted in Balb C nude mice through modulation of FKHRL1/FOXO3a and neuropilin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1/2):83-94.
- [25] HOCA M, BECER E, KABADAYI H, et al. The effect of resveratrol and quercetin on Epithelial-Mesenchymal transition in pancreatic cancer stem cell[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(7):1231-1242.
- [26] WANG R Q, GENG J, SHENG W J, et al. The ionophore antibiotic gramicidin a inhibits pancreatic cancer stem cells associated with CD47 down-regulation[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1):145.
- [27] BIGELSEN S. Evidence-based complementary treatment of pancreatic cancer: a review of adjunct therapies including paricalcitol, hydroxychloroquine, intravenous vitamin C, statins, metformin, curcumin, and aspirin [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:2003-2018.
- [28] GOLCHIN A, HOSSEINZADEH S, ROSHANGAR L. The role of nanomaterials in cell delivery systems[J]. *Med Mol Morphol*, 2018, 51(1):1-12.
- [29] HUAI Y, ZHANG Y S, XIONG X H, et al. Gold nanoparticles sensitize pancreatic cancer cells to gemcitabine [J]. *Cell Stress*, 2019, 3(8):267-279.
- [30] SASAKI H, SUNAGAWA Y, TAKAHASHI K, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(5):660-665.

(收稿日期:2020-08-18 修回日期:2020-12-28)