

· 论著 ·

盐酸吉西他滨联合铁死亡诱导剂对 PANC-1 细胞的增殖抑制作用

王吉荣¹, 杨道秋², 孙治国¹, 韩 涵³, 邓 莉¹ (1. 海军军医大学药理学系药理学教研室, 上海 200433; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院皮肤科, 山东 烟台 264002; 3. 解放军总医院京中医疗区, 北京 100820)

[摘要] **目的** 研究三种铁死亡诱导剂埃拉斯汀(Era)、柳氮磺胺吡啶(SASP)和青蒿琥酯(Art)与盐酸吉西他滨(hcGEM)单独或联合应用对人胰腺癌 PANC-1 细胞的抑制作用。**方法** 采用 CCK-8 法检测不同浓度的 Era、SASP、Art 单独或联合 hcGEM 对 PANC-1 细胞的增殖抑制作用, 并根据联合指数(CI)判断三种铁死亡诱导剂联合 hcGEM 对 PANC-1 细胞是否具有协同抑制作用。**结果** hcGEM 与三种铁死亡诱导剂单独或联合应用均能显著抑制 PANC-1 细胞活性, 并且这种抑制作用随着浓度增大而增强。hcGEM-Era 4 : 1 或 1 : 4 联用组、hcGEM-SASP 1 : 400 联用组 CI 值小于 1。hcGEM-Art 1 : 4 或 1 : 16 联用组仅在一定浓度范围内 CI 值小于 1。**结论** hcGEM 与三种铁死亡诱导剂单独或联合应用对 PANC-1 细胞的增殖抑制作用呈现剂量依赖性。hcGEM 与三种铁死亡诱导剂联用能协同抑制 PANC-1 细胞的增殖。

[关键词] 铁死亡诱导剂; 盐酸吉西他滨; 胰腺癌; 协同抑制

[文章编号] 2097-2024(2023)04-0234-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202212051

Inhibitory effects of gemcitabine hydrochloride combined with ferroptosis inducers on the proliferation of PANC-1 cells

WANG Jirong¹, YANG Daoqiu², SUN Zhiguo¹, HAN Han³, DENG Li¹ (1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Dermatology, No. 970 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Yantai 264002, China; 3. Jingzhong Medical District, General Hospital of the PLA, Beijing 100820, China)

[Abstract] **Objective** To study the effects of three ferroptosis inducers Erastin (Era), sulfasalazine (SASP) and artesunate (Art) alone or combined with gemcitabine hydrochloride (hcGEM) on the proliferation inhibition of Human pancreatic cell line PANC -1. **Methods** The CCK-8 method was used to detect the inhibitory effects of different concentrations of Era, SASP and Art alone or combined with hcGEM on the proliferation of PANC-1, and the combination index (CI) was used to judge whether three ferroptosis inducers combined with hcGEM had synergistic inhibitory effect on PANC-1. **Results** The three ferroptosis inducers and hcGEM alone or in combination could significantly inhibit the activity of PANC-1. The inhibitory effects were enhanced with the concentration increasing. The CI values of hcGEM-Era 4 : 1 or 1 : 4 combination group and hcGEM-SASP 1 : 400 combination group were less than 1. The CI values of hcGEM-Art 1 : 4 or 1 : 16 combination group were less than 1 only within a certain concentration range. **Conclusion** The inhibitory effects of the three ferroptosis inducers and hcGEM alone or in combination were dose-dependent. The combination of hcGEM and three ferroptosis inducers could synergistically inhibit the proliferation of PANC-1.

[Key words] ferroptosis inducer; gemcitabine hydrochloride; pancreatic cancer; synergistic inhibition

胰腺癌是一种病死率极高的消化道恶性肿瘤^[1]。超过 80% 以上的患者一旦确诊即是晚期, 手术难以根治, 需在术后进行辅助化疗、放疗、对症支持治疗等^[2]。盐酸吉西他滨(hcGEM)是治疗胰腺癌的一线化疗药。由于存在半衰期短、产生耐药性及不可避免的毒副作用等问题, 其疗效不尽如人意^[3]。因此, hcGEM 的临床应用需要联合化疗来提高疗效^[4]。

铁死亡是一种铁依赖的非凋亡性细胞死亡形式, 针对铁死亡的治疗策略可能为传统疗法难以攻克的癌症提供新的治疗思路^[5]。埃拉斯汀(Era)作为一种高效持久的铁死亡诱导剂, 它可以激活多种信号通路来触发癌细胞的铁死亡^[6]。柳氮磺胺吡啶(SASP)是一种能抑制铁死亡相关的胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的抗炎药, 可通过降低癌细胞对胱氨酸的摄取以及胞内谷胱甘肽水平来抑制胰腺癌细胞的生长^[7]。青蒿琥酯(Art)是一种青蒿素的衍生物, 除用作抗疟治疗外, 可通过促进铁蛋白吞噬来增加细胞内游离铁水平, 进而引发癌细胞的铁死

[作者简介] 王吉荣, 硕士研究生, Email: iamaluckyking@163.com

[通信作者] 邓 莉, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 新型药物递送系统研究, Email: lilideng2004@126.com

亡^[8]。铁死亡诱导剂与盐酸吉西他滨联合应用可能是胰腺癌治疗的潜在策略^[9]。

本研究分别考察 Era、SASP 和 Art 这三种铁死亡诱导剂单独或联合 hcGEM 使用, 对人胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖抑制作用, 以期发现具有潜在协同抑制的联合方案, 为今后开发胰腺癌新疗法奠定基础。

1 实验材料

1.1 试剂

盐酸吉西他滨、柳氮磺胺吡啶、埃拉斯汀(美国 MCE 公司); 青蒿琥酯(上海泰坦科技股份有限公司); 胎牛血清、青链霉素、胰酶(以色列 BI 公司); DMEM 高糖培养基、PBS 缓冲液(上海泰坦科技股份有限公司), CCK-8 细胞毒性试剂盒(日本同仁化学研究所)。

1.2 细胞株

人胰腺癌 PANC-1 细胞, 来源于海军军医大学第一附属医院消化内科, 冻存复苏后培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基。

2 实验方法

2.1 细胞培养

人胰腺癌 PANC-1 细胞用 DMEM 完全培养基(含 10% 胎牛血清, 1% 青-链霉素)于 5% CO₂、37℃ 的恒温培养箱中培养。待细胞融合度达 80%~90% 时, 移除旧培养基, PBS 缓冲液清洗 2 遍后加入适当体积的胰蛋白酶消化 3 min。待大部分细胞镜下变圆, 小部分细胞脱落时, 加入 2 倍胰酶体积的完全培养基终止消化, 充分吹打使细胞脱离。将细胞悬液以 1 000 r/min 转速, 离心 5 min, 弃上清液, 加入 2 ml 完全培养基重悬, 并按 1:2 的比例均匀接种于两个培养皿, 加入 8 ml 完全培养基水平摇匀后置于恒温细胞培养箱内培养, 取对数生长期的细胞进行后续细胞毒性实验。

2.2 实验分组

将实验细胞单独用药组根据药物种类与浓度不同, 分为 hcGEM 单药组(hcGEM: 0.015 625、0.031 25、0.062 5、0.125、0.25、0.5、1、2、4 μmol/L), Era 单药组(Era: 0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64 μmol/L), SASP 单药组(SASP: 6.25、12.5、25、50、100、200、400、800、1 600 μmol/L)以及 Art 单药组(Art: 0.5、1、2、4、8、16、32、64、128 μmol/L), 每种药物都按 2 倍比率设置浓度梯度, 每组各 9 个浓度; 联合用药组根据联合药物组成与比例不同分

为 hcGEM-Era 联合用药组(包括 4:1、1:1、1:4 和 1:16 联合组)、hcGEM-SASP 联合用药组(包括 4:1、1:1、1:20 和 1:400 联合组)、hcGEM-Art 联合用药组(包括 2:1、1:1、1:4 和 1:16 联合组)。每个联合用药组中, hcGEM 的浓度均为相同的浓度梯度(hcGEM: 0.015 625、0.031 25、0.062 5、0.125、0.25、0.5、1、2、4 μmol/L), 并与恒定比例的联合药物共同作用于细胞。hcGEM-Era 1:16 联合组的药物浓度梯度为 0.015 625 μmol/L hcGEM+0.25 μmol/L Era、0.031 25 μmol/L hcGEM+0.5 μmol/L Era、0.062 5 μmol/L hcGEM+1 μmol/L Era、0.125 μmol/L hcGEM+2 μmol/L Era、0.25 μmol/L hcGEM+4 μmol/L Era、0.5 μmol/L hcGEM+8 μmol/L Era、1 μmol/L hcGEM+16 μmol/L Era、2 μmol/L hcGEM+32 μmol/L Era、4 μmol/L hcGEM+64 μmol/L Era。

2.3 CCK-8 法检测细胞抑制情况

取对数生长的 PANC-1 细胞接种于 96 孔板, 密度为 5 000 个细胞/孔。待细胞贴壁 24 h 后, 弃上清液, 每 3 个复孔加入 100 μl 不同浓度的每种药物, 另设空白对照组与药物未处理组各 3 个复孔。药物与细胞共培养 48 h 后, 每孔加入含 10% CCK-8 的 DMEM 培养基。于恒温培养 2 h 后, 用酶标仪测量 450 nm 波长下各孔的吸光度值(A 值)。使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件对数据进行非线性回归分析, 得到各组药物作用于细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)以及细胞增殖抑制率, 具体公式为: 抑制率=[1-(A_{用药组}-A_{空白组})/(A_{未用药组}-A_{空白组})]×100%。

2.4 联合指数计算

根据单独用药组与联合用药组的摩尔浓度与细胞增殖抑制率, 使用 CompuSyn 软件计算联合指数(CI), 并依据 CI 值判断药物的联合效果: CI>1 表示拮抗作用; CI=1 表示相加作用; CI<1 表示协同作用, 且协同抑制效果随 CI 值的减小而增强。

2.5 统计学分析

实验结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行数据的处理分析, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验。P<0.05 表示组间差异有统计学意义。

3 结果

3.1 hcGEM、Era、SASP、Art 单独用药对 PANC-1 细胞的影响

如图 1 所示, hcGEM、Era、SASP、Art 单独作用于 PANC-1 细胞时可明显抑制细胞的增殖, 并且

这种抑制作用呈现剂量依赖性。hcGEM、Era、SASP、Art 作用于 PANC-1 细胞的 IC_{50} 值分别为 0.175 7、1.884、195.1、23.13 $\mu\text{mol/L}$ 。hcGEM 单独用药时, 小于 0.015 625 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量对 PANC-1 细胞的生长几乎无抑制作用, 存活率 $>95\%$ ($P>0.05$); 剂量大于 2 $\mu\text{mol/L}$ 时, 细胞的活性受到显著抑制, 存活率 $<15\%$ ($P<0.05$)。Era 单独用药时, 大于 16 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量能显著抑制 PANC-1 细胞的生长, 存活率 $<10\%$ ($P<0.05$), 而小于 0.25 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量会使 80% 以上的细胞存活。SASP 单独用药时, 大于 800 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量能抑制 PANC-1 细胞的生长, 存活率 $<15\%$ ($P<0.05$), 而小于 12.5 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量仅轻微抑制 PANC-1 细胞存活, 存活率 $>85\%$ ($P>0.05$)。Art 单独用药时, 大于 128 $\mu\text{mol/L}$ 的剂量能显著抑制 PANC-1 细胞的生长, 存活率 $<40\%$ ($P<0.05$), 而小于 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 时, 仅能轻微抑制细胞增殖, 存活率 $>85\%$ ($P>0.05$)。

3.2 hcGEM 分别与 Era、SASP、Art 联合用药对 PANC-1 细胞的影响

在研究单药对 PANC-1 细胞抑制效果的基础上, 我们进一步探究了 hcGEM-Era 4 : 1、1 : 1、1 : 4 和 1 : 16 联合用药, hcGEM-SASP 4 : 1、1 : 1、1 : 20 和 1 : 400 联合用药, 以及 hcGEM-Art 2 : 1、1 : 1、1 : 4 和 1 : 16 联合用药, 对 PANC-1 细胞的抑制效果。如图 2 所示, hcGEM-Era、hcGEM-SASP 以

及 hcGEM-Art 联合用药组的抑制效果随着浓度的增加而提高。其中, hcGEM-Era 4 : 1、1 : 4、1 : 16 联合组, 以及 hcGEM-SASP 1 : 400 联合组对 PANC-1 细胞抑制效果在所有浓度梯度范围均优于 hcGEM 组 ($P<0.05$)。此外, hcGEM-Era 4 : 1、1 : 4、1 : 16 联合用药组, hcGEM-SASP 1 : 20、1 : 400 联合组, 和 hcGEM-Art 1 : 16 联合组的 IC_{50} 值均小于 0.175 7 $\mu\text{mol/L}$ (hcGEM 单药组的 IC_{50}), 说明上述联合用药能在一定程度上提高对 PANC-1 细胞的抑制效果。不同联合用药组 hcGEM 的 IC_{50} 值见表 1。

3.3 药物联合指数

为了研究 hcGEM 分别与 Era、SASP、Art 联合用药, 对 PANC-1 细胞是否具有协同抑制作用, 我们分别设计了 hcGEM 与三种铁死亡诱导剂的 4 种不同比例的联用方案, 来探讨不同联合用药组对 PANC-1 细胞的协同抑制效果。CompuSyn 软件分析结果显示, hcGEM-Era 4 : 1 或 1 : 4 联用组在所有药物浓度下均能对 PANC-1 细胞产生良好的协同抑制效果 ($CI<1$), 且 4 : 1 联用组的协同抑制效果略优于 1 : 4 联用组。对于 hcGEM-Era 1 : 16 联用组, CI 值随着联合药物浓度的增加而减小, 说明该比例下两药协同抑制效果随着浓度增大有所增强, 而 hcGEM-Era 1 : 1 联用组的 CI 值, 仅除 1 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+1 $\mu\text{mol/L}$ Era、0.031 25 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+0.031 25 $\mu\text{mol/L}$ Era 联用组的 $CI<1$ 外, 其余浓度

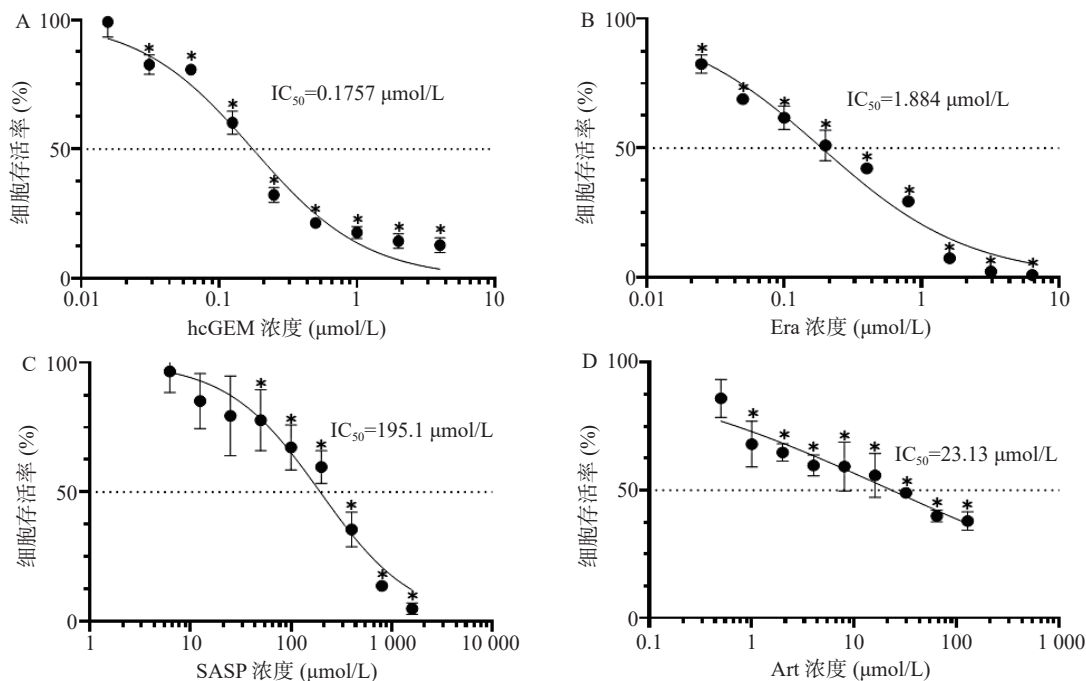


图 1 不同浓度的三种铁死亡诱导剂对胰腺癌 PANC-1 细胞存活率的影响

A.hcGEM 组; B.Era 组; C.SASP 组; D.Art 组;

* $P<0.05$, 与未用药组比较

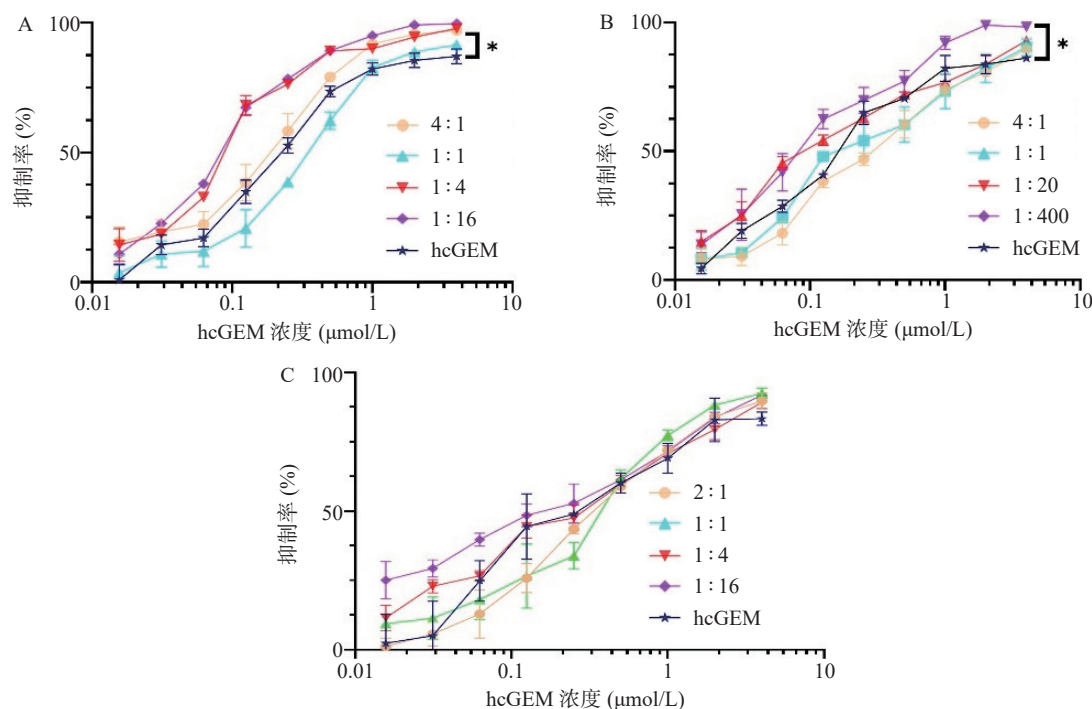


图 2 三种铁死亡诱导剂分别联用 hcGEM 对胰腺癌 PANC-1 细胞存活率的影响

A.hcGEM-Era 联合用药组; B.hcGEM-SASP 联合用药组; C.hcGEM-Art 联合用药组;

* $P < 0.05$, 与单用 hcGEM 组比较

表 1 hcGEM 联合三种铁死亡诱导剂对胰腺癌 PANC-1 细胞作用时的 IC_{50} 值

组别	摩尔浓度比	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$, hcGEM)
hcGEM-Era联合组	1 : 0.25	0.140 3 $\pm$ 0.009 1
	1 : 1	0.340 2 $\pm$ 0.018 3
	1 : 4	0.091 3 $\pm$ 0.005 1
	1 : 16	0.083 3 $\pm$ 0.002 5
hcGEM-SASP联合组	1 : 0.25	0.297 5 $\pm$ 0.016 1
	1 : 1	0.240 2 $\pm$ 0.021 2
	1 : 20	0.120 8 $\pm$ 0.008 9
	1 : 400	0.092 6 $\pm$ 0.006 7
hcGEM-Art联合组	1 : 0.5	0.366 4 $\pm$ 0.018 7
	1 : 1	0.344 4 $\pm$ 0.026 3
	1 : 4	0.249 3 $\pm$ 0.015 7
	1 : 16	0.154 6 $\pm$ 0.013 5

组 $CI > 1$, 说明 hcGEM-Era 1 : 1 联用组对 PANC-1 细胞几乎无协同抑制效果 (图 3A)。

对于 hcGEM 与 SASP 联合用药组对 PANC-1 细胞的协同抑制效果, CompuSyn 分析结果提示, hcGEM-SASP 4 : 1 联用对 PANC-1 细胞没有协同作用 ($CI > 1$), 而 hcGEM-SASP 1 : 1 联用组除了 0.25 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+0.25 $\mu\text{mol/L}$ SASP、0.125 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+0.125 $\mu\text{mol/L}$ SASP 联用组 $CI < 1$ 外, 其余

联用浓度组的 $CI > 1$, 表明 hcGEM-SASP 1 : 1 联合用药对 PANC-1 细胞几乎无协同抑制作用。hcGEM-SASP 1 : 20 联合用药对 PANC-1 细胞, 除了 1 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+20 $\mu\text{mol/L}$ SASP、2 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM+40 $\mu\text{mol/L}$ SASP 联用组 $CI > 1$ 外, 其余浓度组 $CI < 1$, 提示 hcGEM-SASP 1 : 20 联合用药对 PANC-1 细胞主要是协同抑制效果, 且协同效果随着浓度的增加而减弱。hcGEM-SASP 1 : 400 联合用药对 PANC-1 细胞有良好的协同抑制效果 ($CI < 1$), 且协同效果随着浓度的增加而增强 (图 3B)。

对于 hcGEM 与 Art 联合用药组对 PANC-1 细胞的协同抑制效果, CompuSyn 结果提示, hcGEM-Art 2 : 1 联用组在 0.031 25 ~ 0.25 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM 联合浓度范围内 $CI < 1$, 且接近 1, 其余联合浓度组的 $CI > 1$, 表明 hcGEM-Art 2 : 1 联合用药对 PANC-1 细胞几乎无协同抑制作用。hcGEM-Art 1 : 1 联用组 $CI > 1$, 表明 hcGEM-Art 1 : 1 联合用药对 PANC-1 细胞无协同抑制作用。hcGEM-Art 1 : 4 联用组仅在 0.031 25 ~ 0.125 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM 联合浓度范围内 $CI < 1$, 其余联合浓度范围内 $CI > 1$, 表明 hcGEM-Art 1 : 4 联合用药对 PANC-1 细胞仅在 0.031 25 ~ 0.125 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM 联合浓度范围内存在协同抑制作用。hcGEM-Art 1 : 16 联用组在 0.015 625 ~ 0.25 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM 联合浓度范围内 $CI < 1$, 其余联

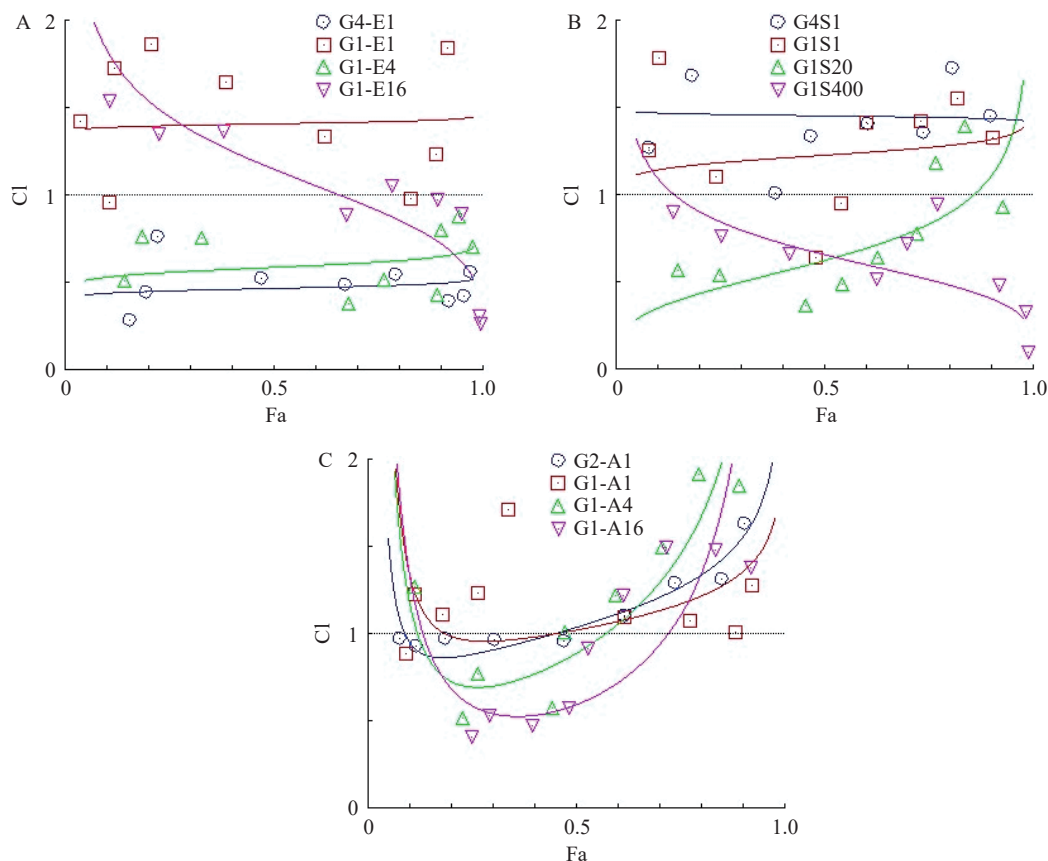


图3 三种铁死亡诱导剂分别联用 hcGEM 对胰腺癌 PANC-1 细胞的效应-联合指数曲线图

A. hcGEM-Era 联用组; B. hcGEM-SASP 联用组; C. hcGEM-Art 联用组

合浓度范围内 $CI > 1$, 表明 hcGEM-Art 1 : 16 联用组在 0.015 625 ~ 0.25 $\mu\text{mol/L}$ hcGEM 联合浓度范围内对 PANC-1 细胞有协同抑制作用 (图 3C)。

4 讨论

目前, 胰腺癌的一线治疗标准为吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇或者 FOLFIRONOX 组合 (5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂)^[10]。吉西他滨在一定程度上能提高患者的生存率, 但耐药性的出现以及毒副作用限制了临床治疗效果, 故临床上常将其与其他化疗药联合使用来提高其疗效^[11]。近来大量研究证实, 诱导癌细胞铁死亡可能对包括胰腺癌在内的多种类型癌症有效^[12]。自 2003 年发现小分子铁死亡诱导剂埃拉斯汀至今, 研究人员已发现多种铁死亡诱导剂, 如 RSL3、Sorafenib、SASP、Art 等^[13]。本研究选取了三种铁死亡诱导剂 Era、SASP 以及 Art, 首先研究了三种铁死亡诱导剂单独应用对 PANC-1 细胞的增殖抑制作用。通过 CCK-8 法检测了三种铁死亡诱导剂的细胞毒性作用, 我们发现 Era 对 PANC-1 细胞的 IC_{50} 最小, 而 SASP 的 IC_{50} 最大, 表明在这三种铁

死亡诱导剂中, Era 对 PANC-1 细胞的抑制作用最强, 而 SASP 最弱。三种铁死亡诱导剂单独使用对 PANC-1 细胞的增殖抑制作用呈现剂量依赖性, 即浓度越大抑制效果越强。

为了进一步探究三种铁死亡诱导剂 Era、SASP、Art 与 hcGEM 联用是否对胰腺癌 PANC-1 细胞具有协同抑制作用, 本研究设计了不同比例的联合用药组来探索最佳的联合协同方案。本次研究结果显示, 当三种铁死亡诱导剂分别与 hcGEM 联合使用时, hcGEM-Era 4 : 1 或 1 : 4 联用组, hcGEM-SASP 1 : 400 联用组对 PANC-1 细胞具有良好的协同抑制效果。hcGEM-Art 1 : 4 或 1 : 16 联用组仅在一定浓度范围内对 PANC-1 细胞有协同抑制效果。胰腺导管腺癌患者中, 90% 存在 KRAS 突变, 而致癌 KRAS 将胰腺导管腺癌细胞重新编程为高度抗凋亡的状态。由于 KRAS 信号突变的副产物是生成大量的 ROS, 为了上调抗氧化能力, 胰腺导管腺癌转而增强葡萄糖和谷氨酰胺代谢途径, 使细胞对 ROS 诱导的、铁依赖性非凋亡的铁死亡模式敏感^[13]。激活铁死亡可有效阻止肿瘤进展, 增强化疗、放疗和免疫治疗的效果^[14]。在治疗胰腺癌的

过程中,吉西他滨通过 NF- κ B 信号途径诱导内源性活性氧的产生,进而导致 Nrf2 信号通路的激活以及细胞内谷胱甘肽增加,最终使胰腺癌细胞对吉西他滨不敏感^[15]。埃拉斯汀可通过抑制胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的活性来减少胱氨酸进入肿瘤细胞,从而降低胞内谷胱甘肽的合成,抑制线粒体的电压依赖性阴离子通道等多种途径促进线粒体代谢紊乱、活性氧类物质以及脂质过氧化物的大量积累,增强吉西他滨对胰腺癌细胞的杀伤效果^[16]。柳氮磺胺吡啶可通过抑制胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的功能促进胰腺癌细胞的铁死亡,逆转癌细胞的耐药性^[17]。青蒿琥酯通过诱导铁依赖性氧化损伤促进胰腺癌细胞的死亡,并且这种脂质过氧化性细胞死亡可被铁死亡抑制剂阻断^[18]。本研究中三种铁死亡诱导剂联合 hcGEM 对 PANC-1 细胞的协同抑制的效果可能与这三种铁死亡诱导剂引起的氧化应激反应的强弱有关,具体相关机制还有待进一步实验。

综上所述,本研究发现三种铁死亡诱导剂分别与 hcGEM 联合应用时存在对 PANC-1 细胞的协同抑制联合方案。hcGEM-Era 4 : 1 或 1 : 4 联合用药以及 hcGEM-SASP 1 : 400 联合用药对 PANC-1 细胞的协同抑制效果良好,而 hcGEM-Art 1 : 4 或 1 : 16 联合用药仅一定浓度范围能对 PANC-1 细胞产生协同抑制效果。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020.
- [3] PAROHA S, VERMA J, DUBEY R D, et al. Recent advances and prospects in gemcitabine drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2021, 592: 120043.
- [4] General Office of National Health Commission;. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1006-1030.
- [5] LEI G, ZHUANG L, GAN B Y. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.
- [6] CHEN M J, LI X N, DU B L, et al. Upstream stimulatory factor 2 inhibits erastin-induced ferroptosis in pancreatic cancer through transcriptional regulation of pyruvate kinase M2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 205: 115255.
- [7] LO M, LING V, LOW C, et al. Potential use of the anti-inflammatory drug, sulfasalazine, for targeted therapy of pancreatic cancer[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(3): 9-16.
- [8] WANG K, ZHANG Z Y, WANG M, et al. Role of GRP78 inhibiting artesunate-induced ferroptosis in KRAS mutant pancreatic cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2135-2144.
- [9] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Targeting ferroptosis in pancreatic cancer: a double-edged sword[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(10): 891-901.
- [10] WOOD L D, CANTO M I, JAFFEE E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386-402.e1.
- [11] HAN H, LI S, ZHONG Y, et al. Emerging pro-drug and nano-drug strategies for gemcitabine-based cancer therapy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(1): 35-52.
- [12] LI C, YIN X Z, LIU Z J, et al. Emerging potential mechanism and therapeutic target of ferroptosis in PDAC: a promising future[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15031.
- [13] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [14] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2021, 18(5): 280-296.
- [15] DAHER B, PARKS S K, DURIVAULT J, et al. Genetic ablation of the cystine transporter xCT in PDAC cells inhibits mTORC1, growth, survival, and tumor formation via nutrient and oxidative stresses[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(15): 3877-3890.
- [16] OHMAN K A, HASHIM Y M, VANGVERAVONG S, et al. Conjugation to the sigma-2 ligand SV119 overcomes uptake blockade and converts dm-Erastin into a potent pancreatic cancer therapeutic[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 33529-33541.
- [17] WANG K, ZHANG Z Y, TSAI H I, et al. Branched-chain amino acid aminotransferase 2 regulates ferroptotic cell death in cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1222-1236.
- [18] ELING N, REUTER L, HAZIN J, et al. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Oncoscience*, 2015, 2(5): 517-532.

【收稿日期】 2022-12-26 【修回日期】 2023-03-07

【本文编辑】 李睿旻