

## 基于生物信息学及体外实验研究大黄素治疗胰腺癌的靶点\*

卢洁霞, 谢春晓, 陈凤平, 韦大福, 姜海行, 覃山羽<sup>△</sup>

(广西医科大学第一附属医院消化内科, 南宁 530021)

**摘要 目的:**运用生物信息学及细胞实验方法研究大黄素治疗胰腺癌的靶点。**方法:**从基因表达综合数据库(GEO)获取胰腺癌转录组数据集GSE62452、GSE28753,通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)以及PharmMapper Server协同分析获得大黄素作用靶点,将两者靶基因进行交叉筛选,获得大黄素在胰腺癌中的潜在靶点基因。通过DAVID数据库对靶点基因做KEGG、GO功能富集分析,通过GEPIA数据库对潜在靶点基因做差异表达和生存分析。体外培养胰腺癌细胞,CCK-8法检测不同浓度大黄素对胰腺癌细胞增殖的影响。将细胞分为正常对照组和不同浓度大黄素组,实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测纤溶酶原激活剂(PLAU)、酪氨酸激酶受体(MET)、环氧化物水解酶2(EPHX2)、基质金属蛋白酶1(MMP1)mRNA表达,western blotting检测EPHX2蛋白表达。**结果:**获得大黄素和胰腺癌17个共同靶点基因。功能富集分析显示,靶基因主要富集在细胞外空隙、细胞外来体、丝氨酸内切酶活性、蛋白质水解、钙离子结合等通路。差异表达分析显示:胰腺癌组织与正常组织MMP1、EPHX2、PLAU、MET基因表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),生存分析显示,MMP1、EPHX2、PLAU、MET、TTR基因在胰腺癌中低表达组与高表达组之间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。体外实验结果显示,随着大黄素浓度的增加,胰腺癌细胞存活率降低( $P<0.05$ )。与正常对照组相比,20  $\mu\text{mol/L}$ 和40  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组PLAU、MMP1、MET、EPHX2 mRNA表达水平升高,EPHX2蛋白表达水平升高(均 $P<0.05$ )。**结论:**EPHX2可能是大黄素治疗胰腺癌的潜在靶点。

**关键词** 大黄素;胰腺癌;环氧化物水解酶2;生物信息学

中图分类号:R735.9 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2023)12-1964-08

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.12.005

### The target of emodin in the treatment of pancreatic cancer based on bioinformatics combined with *in vitro* experiments

Lu Jie Xia, Xie Chun Xiao, Chen Feng Ping, Wei Da Fu, Jiang Hai Xing, Qin Shan Yu. (Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract Objective:** To study the target of emodin in the treatment of pancreatic cancer by bioinformatics and cell experiments. **Methods:** The pancreatic cancer transcriptome datasets GSE62452 and GSE28753 were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, and the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and PharmMapper Server were used to obtain the target of emodin. The target genes of the two were cross-screened to obtain the potential target genes of emodin in pancreatic cancer. The DAVID database was used for KEGG and GO functional enrichment analysis of target genes, and GEPIA database was used for differential expression and survival analysis of potential target genes. Pancreatic cancer cells were cultured *in vitro* and cell counting kit-8 (CCK-8) assay was used to detect the effect of different concentrations of emodin on the proliferation of pancreatic cancer cells. The cells were divided into normal control group and different concentrations of emodin group. The real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the mRNA expression of plasminogen activator urokinase (PLAU), tyrosine kinase receptor (MET), epoxide hydrolase 2 (EPHX2), and matrix metalloproteinase 1 (MMP1). Western blotting was used to detect the expression of EPHX2 protein. **Results:** Seventeen common target genes of emodin and pancreatic cancer were obtained. Functional enrichment analysis showed that the target genes were mainly enriched in extracellular space, extracellular vesicle, serine endopeptidase activity, protein hydrolysis, calcium ion binding and other pathways. Differential expression analysis showed that there were significant differences in MMP1, EPHX2, PLAU, MET, and TTR gene expression between pancreatic cancer tissues and normal tissues ( $P<0.05$ ). Survival analysis results showed that MMP1, EPHX2, PLAU, MET, TTR genes had statistically significant

\*基金项目:国基自然科学基金资助项目(No. 81960439);

广西研究生教育创新计划项目(No. YCSW2023227)

△通信作者, E-mail: qinshanyu@gxmu.edu.cn

收稿日期:2023-10-20

differences between the low expression group and the high expression group in pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ). The results of *in vitro* experiments showed that the survival rate of pancreatic cancer cells was decreased with the increase of emodin concentration ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal control group, the mRNA expression levels of *PLAU*, *MMP1*, *MET*, *EPHX2* genes in the 20  $\mu\text{mol/L}$  Emodin group and 40  $\mu\text{mol/L}$  Emodin group were increased, and the expression level of *EPHX2* protein was increased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** *EPHX2* may be the target of emodin in pancreatic cancer.

**Keywords** emodin; pancreatic cancer; epoxide hydrolase 2; bioinformatics

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤,侵袭性强,5年生存率约为6%<sup>[1]</sup>。有研究表明,预计到2030年,胰腺癌会成为美国癌症相关性死亡的第二大原因<sup>[2]</sup>。手术治疗是胰腺癌患者可能治愈的唯一治疗手段,大部分患者确诊时已失去手术机会,尽管出现了新的辅助治疗方法,患者中位生存期仍然不理想<sup>[3]</sup>。因此,需要继续寻找新的治疗药物及作用靶点。大黄素(1'3'8-三羟基-6-甲基蒽醌)是一种天然的蒽醌类化合物,可以从大黄、何首乌、虎杖中分离获得<sup>[4]</sup>。研究表明,大黄素对肺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌等多种癌症有抑制作用<sup>[5]</sup>,其可作用于多个靶点,包括p53、NF- $\kappa$ B、PI3K-AKT、STAT3等明星靶点<sup>[6-9]</sup>;大黄素通过诱导胰腺癌细胞凋亡和抑制血管生成发挥抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>。然而,大黄素抑制胰腺癌的作用机制尚未完全清楚,需要寻找更多的证据证明大黄素的抗癌作用,为临床开发新的抗癌药物提供更多实验依据。本研究首次提出了大黄素在胰腺癌中的作用靶点环氧化物水解酶2(epoxide hydrolase 2,EPHX2),通过生物信息学分析和体外研究证明,大黄素上调了EPHX2在胰腺癌细胞中的表达,提示大黄素可能通过靶向EPHX2抑制胰腺癌的进展,为大黄素对胰腺癌的抑癌机制提供了新的靶点信息。

## 1 材料与方 法

1.1 大黄素与胰腺癌靶点基因数据来源 从中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)下载大黄素的分子结构式(mol2格式),使用PharmMapper Server药物靶点识别平台获取大黄素的潜在靶点,通过UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库实现基因ID转换,从基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)下载胰腺癌肿瘤组织和癌旁组织的微阵列GSE28753、GSE62452,进行在线GEO2R分析,使用Excel2016版以 $P < 0.05$ ,  $|\log_2FC| \geq 1$ 或 $\leq -1$ 条件筛选,获得差异表达基因。通过韦恩图重

叠大黄素和胰腺癌的靶点基因,得到大黄素治疗胰腺癌的潜在靶点基因。

1.2 功能富集分析 使用DAVID在线数据库对靶点基因做基因本体论功能富集分析(GO)和通路富集分析(KEGG),进一步探索大黄素在胰腺癌中的功能。

1.3 差异表达分析 使用癌症基因表达谱交互分析网络服务器(<http://gepia.cancer-pku.cn/about.html>, GEPIA)做差异表达分析,获得差异表达的箱型图,样本数据来源于TCGA和GTEx,  $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| \geq 1$ 或 $\leq -1$ 具有统计学差异。

1.4 生存分析 使用癌症基因表达谱交互分析网络服务器(<http://gepia.cancer-pku.cn/about.html>, GEPIA)对靶点基因做生存分析,取基因表达水平的中位数作为截断值,根据CoxPH模型计算风险比。

1.5 细胞与主要试剂 人胰腺癌细胞株BxPC-3购于中国科学院上海生物化学与细胞科学研究所。正常胰腺导管上皮细胞株HPDE购于上海弘顺生物科技有限公司;大黄素(纯度 $\geq 98\%$ )购自上海麦克林生化科技有限公司;细胞用含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素的1640/高糖培养基,在37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温细胞培养箱中培养。

1.6 细胞活力测定 将细胞接种于96孔板,每孔 $4 \times 10^3$ 个细胞,将细胞分为6组,分别为正常对照组(0  $\mu\text{mol/L}$  大黄素)和不同浓度(10  $\mu\text{mol/L}$ 、20  $\mu\text{mol/L}$ 、40  $\mu\text{mol/L}$ 、80  $\mu\text{mol/L}$ 、160  $\mu\text{mol/L}$ )大黄素干预组,同时设置只含培养基的空白对照组,每组设5个复孔。大黄素干预48 h后,加入CCK-8试剂37℃孵育1 h,用酶标仪检测450 nm波长处各孔的吸光度值,计算细胞活力。

1.7 实时荧光定量PCR(RT-qPCR) 用NucleoZol RNA提取试剂提取细胞总RNA,逆转录成cDNA,采用ABI 7500实时荧光定量PCR系统进行PCR扩增。以GAPDH为内参,采用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算目的基因相对表达水平。引物序列(5'~3')如下:MMP1上

游:GAGCAGATGTGGACCATGCC,下游:TTGTC-CCGATGATCTCCCCT; *PLAU* 上游:GCTTGCTC-ACCACAACGACA,下游:GCTTGTGCCAAACT-GGGGAT; *MET* 上游:GGGACATCAGAGGGTCG-CTT,下游:ACTGGATGGGAGTCCAGGAG; *EPHX2* 上游:CAGCCAGAAAGATCAACCGC,下游:TTC-CCACCTGACACGACTCT; *GAPDH* 上游:AATC-AAGTGGGGCGATGCTG,下游:GCAAATGAGC-CCCAGCCTTC。引物设计来自捷尼斯生物科技有限公司。

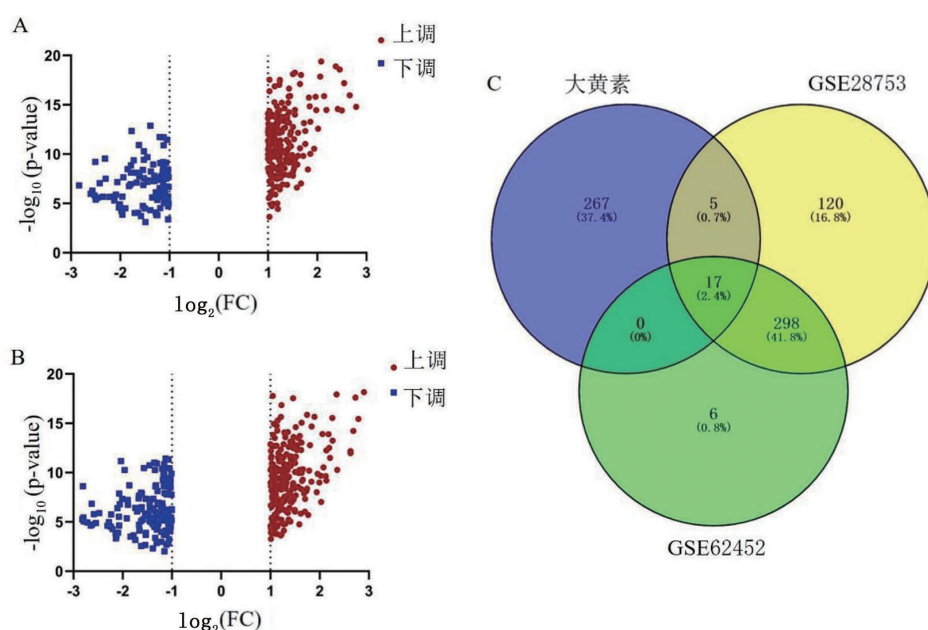
1.8 Western blotting 检测 用RIPA裂解液提取细胞总蛋白,测定蛋白浓度,10% SDS-PAGE电泳分离蛋白,转移到PVDF膜;5%脱脂牛奶封闭1 h,将膜置于含抗EPHX2(1:1 000,上海泊湾生物技术有限公司)和抗GAPDH(1:1 000,上海艾比玛特生物科技公司)的一抗稀释液中4 °C冰箱孵育过夜;TBST洗涤3次,荧光二抗室温避光孵育1 h, TBST洗涤3次,使用Odyssey 双色红外激光成像系统(LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA)扫描蛋白印迹。Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

1.9 统计学方法 采用GraphPad Prism 9.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大黄素和胰腺癌的共同靶基因 共获得289个大黄素靶基因,数据集GSE62452获得321个差异基因,GSE28753获得440个差异基因,最终共获得17个交集基因(图1),分别为纤溶酶原激活剂(*PLAU*)、NAD(P)H 醌脱氢酶1(*NQO1*)、酪氨酸激酶受体(*MET*)、*EPHX2*、基质金属蛋白酶12(*MMP12*)、白蛋白(*ALB*)、 $\beta$ -分泌酶1(*BACE1*)、凝血因子XI(*F11*)、组织蛋白酶K(*CTSK*)、脂质运载蛋白2(*LCN2*)、基质金属蛋白酶1(*MMP1*)、淀粉酶 $\alpha 2A$ (*AMY2A*)、淀粉酶 $\alpha 1A$ (*AMY1A*)、淀粉酶 $\alpha 1B$ (*AMY1B*)、淀粉酶 $\alpha 1C$ (*AMY1C*)、脂肪酸结合蛋白4(*FABP4*)、转甲状腺素(*TTR*)。

2.2 靶基因的功能富集分析 对靶基因进行GO和KEGG分析,其中GO分析包括生物学过程、分子功能和细胞组分;结果显示,基因主要参与了细胞外空隙、细胞外来体、丝氨酸内切酶活性、蛋白质水解、钙离子结合、淀粉和蔗糖代谢、碳水化合物消化吸收、唾液分泌、胰腺分泌等生物学功能,且细胞外空隙、细胞外来体、蛋白水解作用、钙离子结合途径富集的基因数较多,见表1。富集分析结果可视化气泡图,见图2。



A: GSE62452 数据集的火山图; B: GSE28753 数据集的火山图; C: 大黄素的靶基因与 GEO 数据库中胰腺癌靶基因重叠的韦恩图。

图1 大黄素—胰腺癌靶基因

表1 DAVID数据库对17个交集基因的KEGG和GO分析

类别	条目	数量	构成比/%	P	基因
GOTERM_MF	GO:0004556~alpha-amylase activity	4	23.53	0.000 0	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_MF	GO:0031404~chloride ion binding	4	23.53	0.000 0	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_CC	GO:0005615~extracellular space	11	64.71	0.000 0	MMP12、TTR、AMY2A、PLAU、AMY1A、AMY1B、CTSK、F11、ALB、AMY1C、LCN2
GOTERM_CC	GO:0005576~extracellular region	11	64.71	0.000 0	MMP12、TTR、AMY2A、PLAU、AMY1A、MMP1、CTSK、F11、ALB、LCN2、MET
GOTERM_CC	GO:0070062~extracellular exosome	11	64.71	0.000 0	FABP4、TTR、AMY2A、PLAU、AMY1A、EPHX2、AMY1B、F11、ALB、AMY1C、LCN2
GOTERM_MF	GO:0004252~serine-type endopeptidase activity	5	29.41	0.000 0	MMP12、PLAU、MMP1、CTSK、F11
GOTERM_BP	GO:0006508~proteolysis	6	35.29	0.000 0	MMP12、BACE1、PLAU、MMP1、CTSK、F11
KEGG_PATHWAY	hsa00500:Starch and sucrose metabolism	4	23.53	0.000 0	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
KEGG_PATHWAY	hsa04973:Carbohydrate digestion and absorption	4	23.53	0.000 1	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_BP	GO:0009311~oligosaccharide metabolic process	3	17.65	0.000 2	AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_BP	GO:0030574~collagen catabolic process	3	17.65	0.000 5	MMP12、MMP1、CTSK
KEGG_PATHWAY	hsa04970:Salivary secretion	4	23.53	0.000 6	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_BP	GO:0022617~extracellular matrix disassembly	3	17.65	0.000 7	MMP12、MMP1、CTSK
KEGG_PATHWAY	hsa04972:Pancreatic secretion	4	23.53	0.000 8	AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C
GOTERM_BP	GO:0043525~positive regulation of neuron apoptotic process	3	17.65	0.001 1	BACE1、NQO1、LCN2
GOTERM_MF	GO:1903981~enterobactin binding	2	11.76	0.001 7	ALB、LCN2
GOTERM_MF	GO:0004175~endopeptidase activity	3	17.65	0.002 4	MMP12、BACE1、MMP1
GOTERM_MF	GO:0005509~calcium ion binding	5	29.41	0.003 0	MMP12、AMY2A、AMY1A、AMY1B、AMY1C

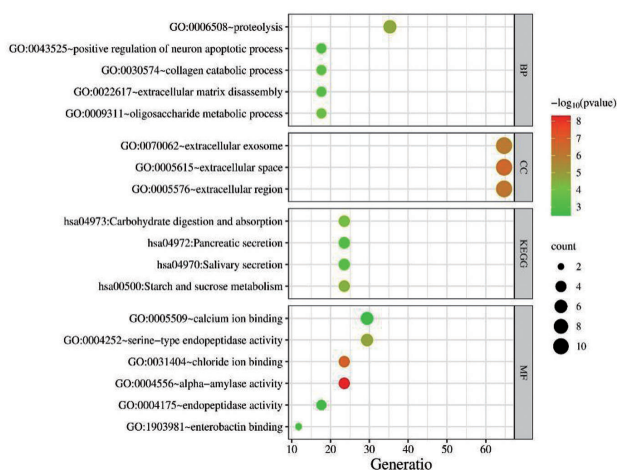


图2 KEGG和GO分析的可视化气泡图

2.3 靶基因的差异表达分析 差异表达分析显示, *MMP1*、*EPHX2*、*PLAU*、*MET*基因在胰腺癌组织与正常组织之间生存时间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图3。

2.4 靶基因的生存分析 对潜在靶点基因做生存预后分析, 高表达与低表达 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2*、*TTR*胰腺癌患者生存率比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图4。

2.5 大黄素抑制胰腺癌细胞增殖 与正常对照组相比, 20~160  $\mu\text{mol/L}$  大黄素组癌细胞存活率明显下降, 且在20  $\mu\text{mol/L}$  开始出现明显的抑制效果, 因此选择20  $\mu\text{mol/L}$ 、40  $\mu\text{mol/L}$  作为后续实验的药物浓度; 大黄素对HPDE细胞活力的抑制效果不明显, 见图5。

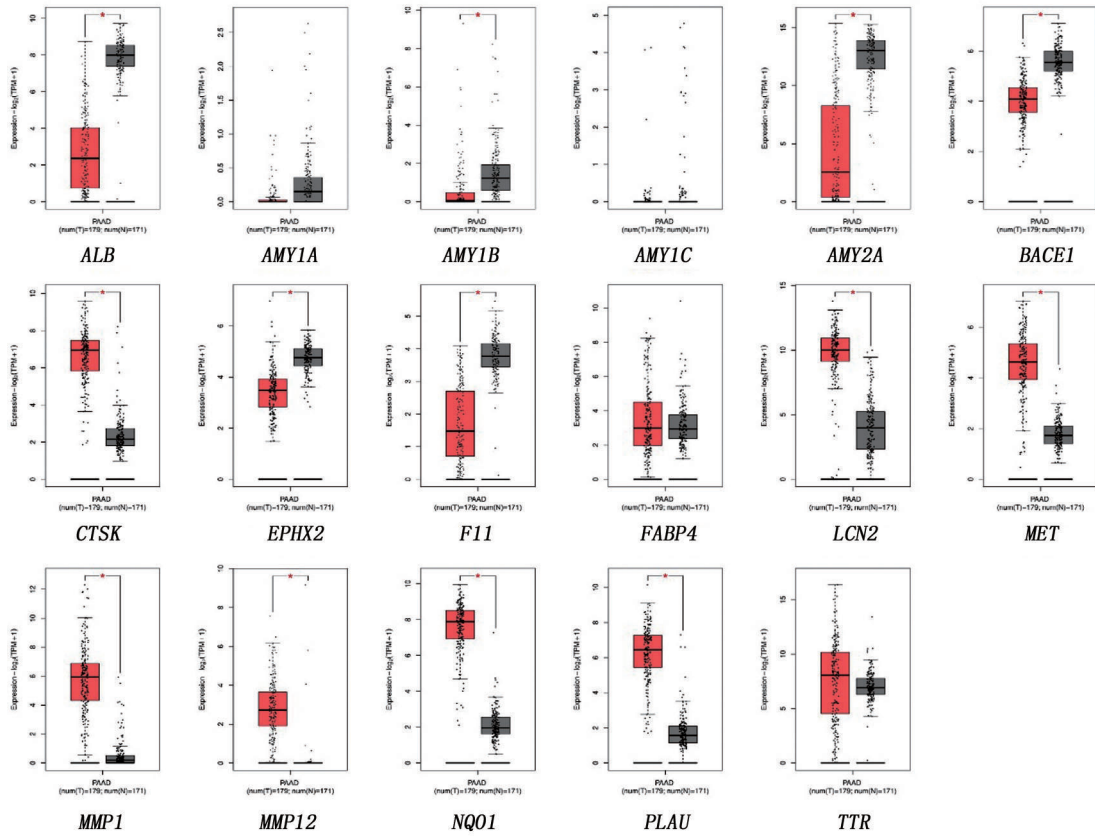


图3 靶基因的差异表达分析箱型图

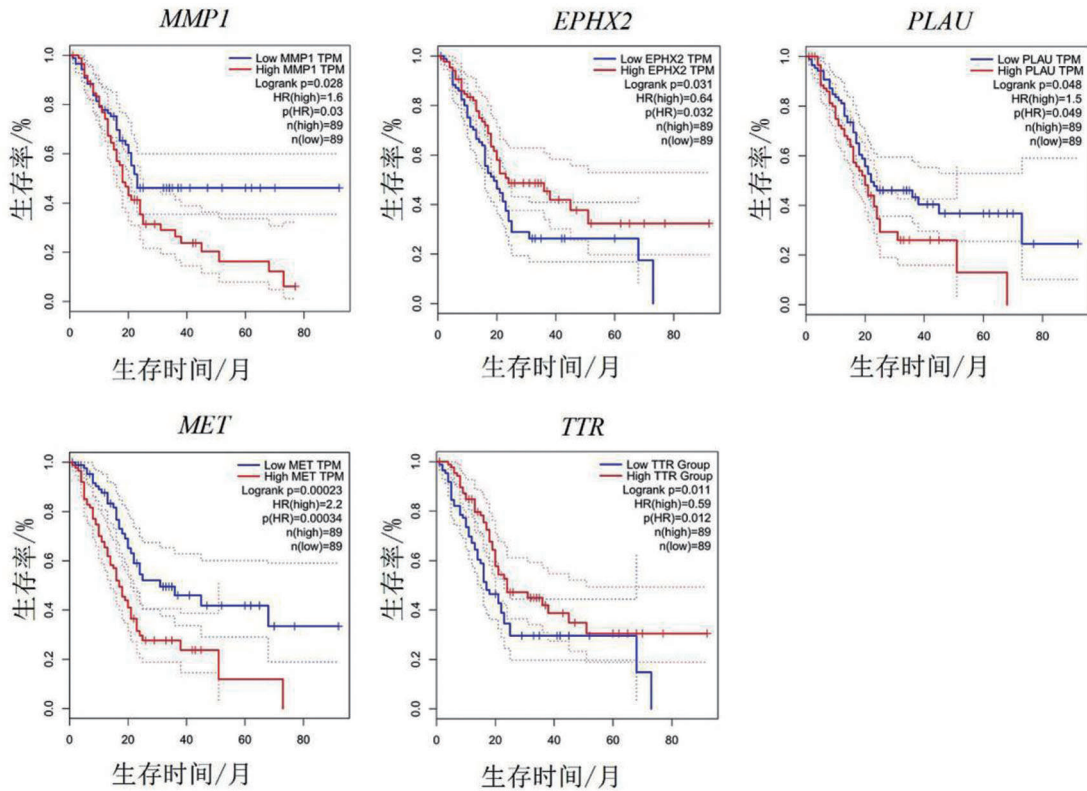
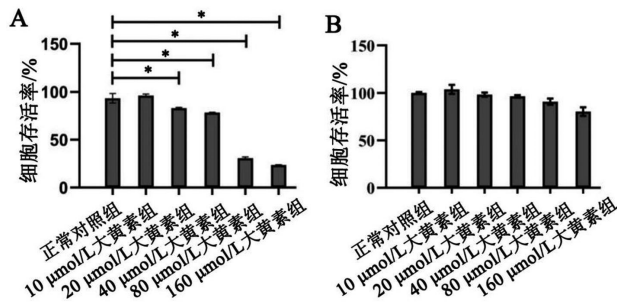


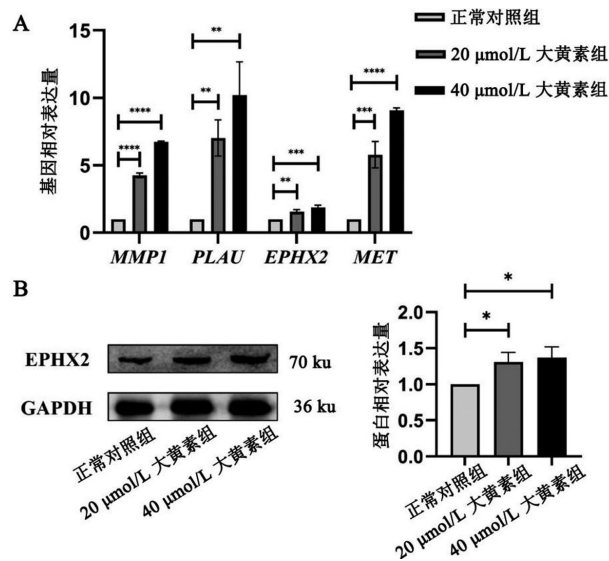
图4 靶基因的生存分析图



A: 10~160 μmol/L 大黄素对胰腺癌细胞 BxPC-3 活力的影响; B: 10~160 μmol/L 大黄素对正常胰腺导管上皮 HPDE 细胞活力的影响; 与正常对照组比较, \* $P < 0.0001$ 。

图5 大黄素对胰腺癌细胞和正常胰腺导管上皮细胞活力的影响

2.6 大黄素对胰腺癌 BxPC-3 细胞 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2* 表达的影响 与正常对照组相比, 20 μmol/L、40 μmol/L 大黄素组细胞 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2* mRNA 表达及 *EPHX2* 蛋白表达上调 (均  $P < 0.05$ ), 见图6。



A: 各组 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2* mRNA 表达水平比较; B: 各组 *EPHX2* 蛋白表达水比较; 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ 。

图6 大黄素对胰腺癌 BxPC-3 细胞 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2* 表达的影响

### 3 讨论

胰腺癌是极具恶性的消化道肿瘤, 发病率逐年上升, 严重威胁人类健康<sup>[3]</sup>。胰腺癌的主要危险因素包括年龄、吸烟、肥胖、糖尿病、饮酒等<sup>[11]</sup>。随着我

国人口老龄化、生活方式改变、诊治手段提升, 胰腺癌的发病率会继续上升<sup>[12]</sup>。目前, 胰腺癌的发病机制尚未完全明确, 胰腺癌的治疗也面临巨大的挑战, 寻找新的治疗药物仍然十分重要。

大黄素作为中药的一种活性成分, 在消化道肿瘤中表现出一定的抗癌活性。比如, 大黄素通过 *MAPK* 和 *PI3K/AKT* 信号通路诱导肝癌细胞凋亡<sup>[13]</sup>, 通过调节自噬抑制肝癌的侵袭和转移<sup>[14]</sup>。研究表明, 大黄素可通过上调 miR-1271 抑制胰腺癌 EMT 和侵袭<sup>[15]</sup>。

通过生物信息学分析, 本研究选取了目前大黄素在胰腺癌中研究较少的4个靶点基因 *PLAU*、*MMP1*、*MET*、*EPHX2* 进行体外研究, 发现大黄素干预后这些基因表达水平平均上调。结合差异表达分析发现, *PLAU*、*MMP1*、*MET* 在胰腺癌组织中呈高表达, 而 *EPHX2* 在胰腺癌组织中呈低表达。大黄素治疗后没有改变 *PLAU*、*MMP1*、*MET* 的表达趋势; 功能富集分析显示, *PLAU*、*MMP1*、*MET* 参与细胞外基质、蛋白水解等功能途径。*PLAU* (纤溶酶原激活剂) 属于纤溶酶原激活剂系统, 雷公藤甲素通过下调 *PLAU* 抑制胰腺癌增殖和迁移<sup>[16]</sup>; *PLAU* 可促进头颈鳞状细胞癌增殖及上皮-间质转化<sup>[17]</sup>。同样的, *MMP1* 是一种  $Zn^{2+}$  依赖的内肽酶, 分泌到细胞外基质中, 特异性降解 I、II 和 III 型胶原纤维<sup>[18]</sup>; 过表达 *MMP1* 加剧了结直肠癌的进展<sup>[19]</sup>; *MMP1* 在多数肿瘤中高表达, 与不良预后相关<sup>[20]</sup>。*MET* 最早在骨肉瘤细胞中发现, *MET* 是一种原癌基因, 控制癌细胞的发育、增殖、浸润、转移<sup>[21]</sup>; *MET* 在胃癌组织中高表达, 高表达 *MET* 与较差的预后相关<sup>[22]</sup>。本研究的生存分析发现, 高表达 *PLAU*、*MMP1*、*MET* 的胰腺癌患者预后更差。可见, *PLAU*、*MMP1*、*MET* 往往作为促癌基因发挥作用。因此, 本研究选择 *EPHX2* 作进一步的实验, 结果印证了本研究猜想: 大黄素干预癌细胞后上调了 *EPHX2* 蛋白表达。

脂质代谢是癌细胞的代谢特征之一<sup>[23]</sup>, 细胞能量代谢紊乱是肿瘤细胞代谢的重要特征, 肿瘤细胞通过代谢重编程获取更多的能量, 以满足生长所需, 靶向肿瘤代谢治疗成为探究肿瘤治疗策略的新热点。*EPHX2* 基因编码可溶性环氧化物水解酶 (SEH), SHE 可将环氧化物转化为相应的醇, 水解脂质信号分子, 参与脂质代谢<sup>[24]</sup>; SHE 的缺失加速了乳

腺癌小鼠模型的肿瘤增长速度,这可能与增加肿瘤的血管生成有关<sup>[25]</sup>;敲低 *EPHX2*影响小鼠的血糖及血脂水平<sup>[26]</sup>;有研究表明,*EPHX2*与神经性厌食症的脂质代谢失调有关<sup>[27]</sup>;*EPHX2*通过促进脂肪酸降解抑制结肠癌的进展<sup>[28]</sup>;在前列腺癌中,*EPHX2*通过雄激素受体信号影响前列腺癌的进展<sup>[29]</sup>;*EPHX2*与肝癌患者较好的预后相关,且 *EPHX2*可能参与了肝癌的代谢重组<sup>[30]</sup>;同样地,*EPHX2*在肝癌组织和肝癌细胞中低表达,高表达 *EPHX2*的肝癌患者预后更好,考虑其在肝癌中发挥抑癌作用<sup>[31]</sup>。

本研究的生存分析结果显示,高表达 *EPHX2*的胰腺癌患者具有更好的生存率,这与 *EPHX2*在其他癌症中的研究结果一致。由此推测大黄素可能通过靶向 *EPHX2*参与调控胰腺癌的脂质代谢,从而抑制胰腺癌的发展。尽管没有直接验证大黄素通过靶向 *EPHX2*重编程胰腺癌脂质代谢,但本研究证明了大黄素影响了该基因在胰腺癌中的表达水平,这为进一步探究大黄素在胰腺癌中的药理作用提出了一些新的见解,为后期临床抗癌药物开发提供了一些实验依据。

综上所述,结合生物信息学分析和初步体外实验研究,发现大黄素可抑制 BxPC-3 胰腺癌细胞的增殖,*EPHX2*可能是大黄素在胰腺癌治疗中的作用靶点,其机制可能与靶向 *EPHX2*调控胰腺癌脂质代谢相关。

## 参考文献:

- [1] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World journal of gastroenterology, 2016, 22(44): 9694-9705.
- [2] 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 research, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [3] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. World journal of gastroenterology, 2018, 24(43): 4846-4861.
- [4] DONG X, FU J, YIN X B, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. Phytotherapy research, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [5] ZHANG Q, CHEN W W, SUN X, et al. The versatile emodin: a natural easily acquired anthraquinone possesses promising anticancer properties against a variety of cancers[J]. International journal of biological sciences, 2022, 18(8): 3498-3527.
- [6] SHIEH D E, CHEN Y Y, YEN M H, et al. Emodin-induced apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatoma cells[J]. Life sciences, 2004, 74(18): 2279-2290.
- [7] TONG H F, HUANG Z, CHEN H, et al. Emodin reverses gemcitabine resistance of pancreatic cancer cell lines through inhibition of IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. OncoTargets and therapy, 2020, 13: 9839-9848.
- [8] LI T H, SI W J, ZHU J M, et al. Emodin reverses 5-Fu resistance in human colorectal cancer via downregulation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. American journal of translational research, 2020, 12(5): 1851-1861.
- [9] SUBRAMANIAM A, SHANMUGAM M K, ONG T H, et al. Emodin inhibits growth and induces apoptosis in an orthotopic hepatocellular carcinoma model by blocking activation of STAT3[J]. British journal of pharmacology, 2013, 170(4): 807-821.
- [10] LIN S Z, WEI W T, CHEN H, et al. Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42146.
- [11] MIDHA S, CHAWLA S, GARG P K. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review[J]. Cancer letters, 2016, 381(1): 269-277.
- [12] LIN Q J, YANG F, JIN C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in China[J]. World journal of gastroenterology, 2015, 21(26): 7988-8003.
- [13] LIN W F, ZHONG M F, YIN H X, et al. Emodin induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through MAPK and PI3K/AKT signaling pathways in vitro and in vivo[J]. Oncology reports, 2016, 36(2): 961-967.
- [14] QIN B Y, ZENG Z L, XU J L, et al. Emodin inhibits invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells via regulating autophagy-mediated degradation of snail and  $\beta$ -catenin[J]. BMC cancer, 2022, 22(1): 671.
- [15] LI N, WANG C L, ZHANG P, et al. Emodin inhibits pancreatic cancer EMT and invasion by up-regulating microRNA-1271[J]. Molecular medicine reports, 2018, 18(3): 3366-3374.
- [16] ZHAO X, LIU Z, REN Z Y, et al. Triptolide inhibits pan-

- creatic cancer cell proliferation and migration via down-regulating PLA2 based on network pharmacology of *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. *European journal of pharmacology*, 2020, 880: 173225.
- [17] CHEN G J, SUN J W, XIE M R, et al. PLA2 promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Frontiers in genetics*, 2021, 12: 651882.
- [18] PADALA C, TUPURANI M A, PURANAM K, et al. Synergistic effect of collagenase-1 (MMP1), stromelysin-1 (MMP3) and gelatinase-B (MMP9) gene polymorphisms in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184448.
- [19] DU L, LIU N, JIN J F, et al. ZNF3 regulates proliferation, migration and invasion through MMP1 and TWIST in colorectal cancer[J]. *Acta biochimica et biophysica sinica*, 2022, 54(12): 1889-1896.
- [20] MAO S, XIA A L, TAO X W, et al. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological roles of matrix metalloproteinase-1 (MMP1) in human tumors[J]. *Frontiers in oncology*, 2022, 12: 1089550.
- [21] YANG X, LIAO H Y, ZHANG H H. Roles of MET in human cancer[J]. *Clinica chimica acta*, 2022, 525: 69-83.
- [22] PENG Z, ZHU Y, WANG Q Q, et al. Prognostic significance of MET amplification and expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84502.
- [23] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *The Journal of experimental medicine*, 2021, 218(1): e20201606.
- [24] HARRIS T R, HAMMOCK B D. Soluble epoxide hydrolase: gene structure, expression and deletion[J]. *Gene*, 2013, 526(2): 61-74.
- [25] KESAVAN R, FRÖMEL T, ZUKUNFT S, et al. The consequences of soluble epoxide hydrolase deletion on tumorigenesis and metastasis in a mouse model of breast cancer [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(13): 7120.
- [26] 何馨, 于悦, 杨霭琳, 等. Ephx2基因敲除对小鼠基础糖脂代谢调节的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(15): 1572-1576.
- HE X, YU Y, YANG A L, et al. Ephx2 deficient regulate the basal glucose and lipid metabolism in mice[J]. *Journal of clinical and experimental medicine*, 2022, 21(15): 1572-1576.
- [27] SHIH P B, YANG J, MORISSEAU C, et al. Dysregulation of soluble epoxide hydrolase and lipidomic profiles in anorexia nervosa[J]. *Molecular psychiatry*, 2016, 21(4): 537-546.
- [28] ZHOU Y R, LI X, GUAN A R, et al. EPHX2 inhibits colon cancer progression by promoting fatty acid degradation[J]. *Frontiers in oncology*, 2022, 12: 870721.
- [29] VAINIO P, GUPTA S, KETOLA K, et al. Arachidonic acid pathway members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 identified as putative novel therapeutic targets in prostate cancer[J]. *The American journal of pathology*, 2011, 178(2): 525-536.
- [30] ZHAN K, BAI Y, LIAO S T, et al. Identification and validation of EPHX2 as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Molecular medicine reports*, 2021, 24(3): 650.
- [31] 张文桃, 胡艳芬, 吴昊, 等. 环氧化物水解酶2在肝细胞癌中的表达水平与功能作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(4): 505-514.
- ZHANG W T, HU Y F, WU H, et al. The expression and functional roles of epoxide hydrolase 2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese journal of biochemistry and molecular biology*, 2022, 38(4): 505-514.

本文引用格式:

卢洁霞, 谢春晓, 陈凤平, 等. 基于生物信息学及体外实验研究大黄素治疗胰腺癌的靶点[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(12): 1964-1971. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.12.005

LU J X, XIE C X, CHEN F P, et al. The target of emodin in the treatment of pancreatic cancer based on bioinformatics combined with *in vitro* experiments[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2023, 40(12): 1964-1971. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.12.005