

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.24.004
文章编号: 1005-8982 (2025) 24-0021-08

实验研究·论著

冬凌草甲素通过根蛋白抑制胰腺癌细胞增殖和迁移的作用机制分析*

贵志芳¹, 苏晓茹¹, 章旭君²

(1. 杭州师范大学附属医院 检验科, 浙江 杭州 310015; 2. 杭州师范大学
基础医学院, 浙江 杭州 311121)

摘要: **目的** 探究冬凌草甲素通过根蛋白(RDX)抑制胰腺癌细胞增殖和迁移的作用机制。**方法** 采用CCK8法评估冬凌草甲素对人胰腺癌细胞增殖的影响并计算IC₅₀; 通过Transwell和划痕试验分析其对细胞迁移能力的影响。结合生物信息学方法和分子实验, 分析RDX基因在胰腺癌组织中的表达情况, 及其对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响。通过基因富集分析和GEPIA数据库分析RDX与下游通路基因的相关性, 并通过分子实验进行验证。**结果** 冬凌草甲素40 μmol/L、80 μmol/L组细胞相对活力较对照组低($P < 0.05$)。冬凌草甲素组迁移细胞数低于对照组($P < 0.05$), 相对迁移面积小于对照组($P < 0.05$)。胰腺癌组织RDX基因相对表达量高于正常组织($P < 0.05$)。冬凌草甲素组RDX基因和蛋白的相对表达量均低于对照组($P < 0.05$)。si-RDX1组和si-RDX2组RDX基因和蛋白相对表达量均低于si-NC组($P < 0.05$)。si-RDX1组和si-RDX2组细胞相对活力、迁移细胞数均低于si-NC组($P < 0.05$), 相对迁移面积均小于si-NC组($P < 0.05$)。基因富集分析结果显示RDX可影响胰腺癌细胞黏附分子的表达($P < 0.05$), RDX与SNAI1在胰腺癌组织中表达呈正相关性($r = 0.550, P < 0.05$)。冬凌草甲素组SNAI1基因和蛋白相对表达量均低于对照组($P < 0.05$)。si-RDX1组和si-RDX2组SNAI1基因和蛋白相对表达量均低于si-NC组($P < 0.05$)。**结论** 冬凌草甲素可能通过降低RDX基因表达, 抑制胰腺癌PANC-1细胞增殖和迁移。

关键词: 胰腺癌; 冬凌草甲素; 根蛋白; 细胞增殖和迁移

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

Mechanistic analysis of oridonin-mediated inhibition of pancreatic cancer cell proliferation and migration via radixin*

Gui Zhi-fang¹, Su Xiao-ru¹, Zhang Xu-jun²

(1. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310015, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 311121, China)

Abstract: Objective To explore the mechanism by which oridonin inhibits the proliferation and migration of pancreatic cancer cells through radixin (RDX). **Methods** The CCK8 assay was used to detect the effects of oridonin on the proliferation of PANC-1 pancreatic cancer cells, and the IC₅₀ was calculated. The effect of oridonin on cell migration was assessed using Transwell and wound healing assays. A combination of bioinformatics analysis and molecular experiments was used to investigate the expression of the RDX gene in pancreatic cancer tissues and

收稿日期: 2025-06-04

* 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (No: 2023ZL574); 浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2024KY1342; 2025KY1104); 杭州市医药卫生科技项目 (No: A20210008)。

[通信作者] 章旭君, E-mail: 290516@zju.edu.cn; Tel: 0571-28865648

its effect on the proliferation and migration of pancreatic cancer cells. Single gene enrichment analysis and the GEPIA database were used to analyze the correlation between RDX and downstream pathway genes, and the results were verified by molecular experiments. **Results** Cells treated with oridonin at 40 μM and 80 μM showed significantly reduced relative viability compared with the control group ($P < 0.05$). The number of migrating cells and the relative migration area were also lower in the oridonin-treated groups than in controls ($P < 0.05$). RDX gene expression was significantly higher in pancreatic cancer tissues compared with normal tissues ($P < 0.05$). Treatment with oridonin significantly reduced both the relative mRNA and protein expression levels of RDX compared with the control group ($P < 0.05$). In cells transfected with si-RDX1 and si-RDX2, RDX mRNA and protein levels were significantly lower than in the si-NC group ($P < 0.05$). These knockdown cells also exhibited reduced relative viability, fewer migrating cells, and smaller relative migration areas compared with si-NC-transfected cells ($P < 0.05$). GSEA results indicated that RDX may regulate the expression of adhesion molecules in pancreatic cancer cells ($P < 0.05$). Moreover, RDX expression was positively correlated with SNAIL1 expression in pancreatic cancer tissues ($r = 0.550, P < 0.05$). Both mRNA and protein levels of SNAIL1 were significantly lower in the oridonin-treated group compared with controls ($P < 0.05$), and in si-RDX1 and si-RDX2 groups compared with the si-NC group ($P < 0.05$). **Conclusion** Oridonin may inhibit the proliferation and migration of PANC-1 pancreatic cancer cells by downregulating RDX gene expression.

Keywords: pancreatic cancer; oridonin; radixin; cell proliferation and migration

胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤，具有起病隐匿、侵袭性高、手术切除率低及预后差等特点，其发病率和病死率逐年上升，迫切需要寻找新的治疗药物和作用靶点^[1-3]。近年来，中草药在肿瘤治疗中发挥着重要的作用。其中冬凌草甲素作为一种提取自冬凌草的贝壳杉烯骨架四环二萜类化合物，具有清热解毒、消炎止痛及抗肿瘤的多重功效^[4-5]。研究表明冬凌草甲素对多种肿瘤具有显著的抑制作用^[6-10]。根蛋白（Radixin, RDX）是埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白（Ezrin-radixin-moesin, ERM）家族中的一员，对细胞运动、黏附和增殖具有重要意义。越来越多的研究表明 RDX 可促进多种肿瘤的进展^[11-12]。据报道，RDX 表达水平与结肠癌细胞的迁移和侵袭密切相关^[13]；此外，RDX 高表达与胃癌细胞的侵袭性增强相关，可能通过调控细胞骨架重塑和整合素信号通路促进转移^[14]。既往研究发现冬凌草甲素可通过细胞凋亡信号通路、铁死亡及炎症通路等机制发挥抗肿瘤的作用，但尚未见关于冬凌草甲素通过 RDX 影响胰腺癌进展的研究报道^[15-16]。

本研究基于胰腺癌 PANC-1 细胞，结合生物信息学技术探究冬凌草甲素对胰腺癌细胞中 RDX 表达的影响，并深入分析其在调节细胞增殖与迁移过程中的具体作用机制，以期为胰腺癌药物的研发提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析

本研究利用癌症基因组图谱（the cancer genome atlas, TCGA）（<https://cancergenome.nih.gov>）和基因型-组织表达数据库（genotype-tissue expression, GTEx）（<https://commonfund.nih.gov/GTEx>）获取来自胰腺癌患者和正常组织的 mRNA 表达谱数据。数据集包括 179 例患者肿瘤组织、4 例癌旁组织及 167 例正常组织的测序信息，利用 R4.2.1 软件对数据进行提取和标准化处理，并比较 TCGA 和 GTEx 数据库中胰腺癌与正常胰腺组织 RDX 表达水平。对输入数据中的分子进行 ID 转换后，采用 clusterProfiler 软件包（4.4.4）进行基因集富集分析（gene set enrichment analysis, GSEA），用 ggplot2 软件包（3.3.6）对富集分析的结果进行可视化处理。通过 GEPIA 在线数据库（<http://gepia.cancer-pku.cn>）对 RDX 与蜗牛家族转录抑制因子 1（snail family transcriptional repressor 1, SNAIL1）在胰腺癌中的相关性进行了分析。

1.2 细胞培养

人胰腺癌 PANC-1 细胞购自上海中国科学院细胞所（目录号 SCSP-535），在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% 二氧化碳的培养箱中用高糖 DMEM 完全培养基（大连美仑生物技术有限公司，型号：MA0212-2），含 10% 胎牛血清（大连美仑生物技术有限公司，型号：

PWL001-3), 进行细胞培养。

1.3 CCK8 法检测细胞增殖能力

冬凌草甲素 (纯度 99.89%, 货号: HY-N0004) 购自美国 MedChemexpress 生物科技公司。将生长状态良好的 PANC-1 细胞以 1.0×10^4 个/孔的密度接种于 96 孔板中, 并分成对照组、冬凌草甲素 $10 \mu\text{mol/L}$ 组、冬凌草甲素 $20 \mu\text{mol/L}$ 组、冬凌草甲素 $40 \mu\text{mol/L}$ 组和冬凌草甲素 $80 \mu\text{mol/L}$ 组。除对照组外, 其余各组分别进行相应浓度的冬凌草甲素处理, 每组包含 5 个重复孔。药物处理 24 h 后, 每孔加入 $10 \mu\text{L}$ 的 CCK8 溶液 (上海碧云天生物技术有限公司, 型号: C0038), 继续培养 2 h, 用酶标仪 (杭州奥盛仪器有限公司, 型号: Feyond-A300) 测定各孔 450 nm 波长处的吸光度值, 计算细胞的相对活力。细胞相对活力 = (实验组 OD_{450} - 空白组 OD_{450}) / (对照组 OD_{450} - 空白组 OD_{450}) $\times 100\%$ 。同时计算冬凌草甲素作用于 PANC-1 细胞的 IC50 浓度, 并选择该浓度的冬凌草甲素处理 PANC-1 细胞用于后续实验, 分为对照组和冬凌草甲素组。

1.4 Transwell 实验检测细胞迁移能力

将 $200 \mu\text{L}$ 的无血清细胞悬液 (浓度为 2.0×10^5 个/mL) 接种于 Transwell 小室 (美国康宁公司, 型号: 07422025) 内, 同时在下室加 $500 \mu\text{L}$ 含 10% 胎牛血清的完全培养基。在 37°C 、5% 二氧化碳培养箱中培养 24 h, PBS 润洗, 棉签擦去小室底部上层的细胞, 用 4% 的多聚甲醛固定小室底部下层的细胞, 并使用结晶紫 (北京索莱宝科技有限公司, 型号: G1063) 进行染色, 再用 PBS 润洗 3 次, 待膜风干后在倒置显微镜 (宁波舜宇仪器有限公司, 型号: XD) 拍摄并记录膜下表面迁移细胞的图像, 用 Image J 软件计算迁移细胞数量。

1.5 划痕试验检测细胞迁移能力

将 4×10^5 个细胞接种于 12 孔板中, 待细胞贴壁并长至接近 100% 融合时, 使用微量加样器吸头进行划痕处理, PBS 缓冲液洗涤 3 次去除悬浮细胞, 加入无血清培养基, 分别在培养 24、48 h 后进行拍照观察, 用 Image J 软件计算细胞划痕的愈合情况。

1.6 细胞转染

靶向 RDX 的 2 条小干扰 RNAs 由上海吉玛生物

科技有限公司设计合成, si-RDX 及对照 (si-NC) 序列见表 1。实验分为 si-NC 组、si-RDX1 组和 si-RDX2 组, 采用上海吉玛生物科技有限公司的 siRNA-mate plus 转染试剂盒 (货号: G04003) 进行转染用于后续实验。

表 1 引物序列

基因	引物序列(5'-3')	长度/bp
si-RDX1	正向:CUGGCAUGAAGAACAUCAGATT	21
	反向:UCUAUGUUCUUCAGCCAGTT	21
si-RDX2	正向:CUGCCAAGAUUGCACUUCUTT	21
	反向:AGAAGUGCAAUCUUGGCAGTT	21
si-NC	正向:UUCUCCGAACGUGUCACGUTT	21
	反向:ACGUGACACGUUCGGAGAATT	21

1.7 逆转录聚合酶链反应计算 mRNA 相对表达量

采用 TRIzol 法提取细胞的总 RNA, 按试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 货号: 017E2281HA) 说明书, 逆转录合成 cDNA, 并进行 PCR 扩增 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 货号: 027E2232EB)。反应体系: $5 \mu\text{L}$ 的 $2 \times \text{ChamQ Universal SYBR QPCR Master Mix}$, $0.5 \mu\text{L}$ 正/反向引物, $1 \mu\text{L}$ DNA 模板, $3 \mu\text{L}$ 双蒸水。反应条件: 95°C 预变性 30 s, 扩增 40 个循环后, 95°C 变性 10 s, 60°C 退火 30 s。采用 GAPDH 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 mRNA 相对表达量。引物序列见表 2。

表 2 引物序列

基因	引物序列(5'-3')	长度/bp
RDX	正向:GAATCAGGAGCAGCTAGCAGCAGAAGCTT	28
	反向:TTCGCTTTTCCAAGTCTTCTCTGGGCTGCA	30
SNAI1	正向:TCGGAAGCCTAACTACAGCGA	21
	反向:AGATGAGCATTGGCAGCGAG	20
GAPDH	正向:GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	21
	反向:GGCTGTGTCATACTTCTCATGG	23

1.8 Western blotting 检测相关蛋白相对表达量

在冰上将细胞裂解 30 min, 离心后收集上清。根据 BCA 试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: P0010) 说明书测定蛋白浓度, 调整蛋白浓度后加入蛋白上样缓冲液并于金属浴煮沸变性, 分装保存。采用 SDS-PAGE 电泳分离 (80 V , 20 min; 120 V , 1 h), 转膜封闭后使用抗体 (RDX 的稀释

比例为 1 : 1 000、SNAI1 的稀释比例为 1 : 1 000、GAPDH 的稀释比例为 1 : 50 000，均购于武汉三鹰生物技术有限公司，货号分别是 13790-1-AP、13099-1-AP 和 60004-1-Ig)，4 ℃ 孵育过夜，随后使用兔抗鼠 IgG-HRP 稀释比例是 1 : 10 000（武汉三鹰生物技术有限公司，货号：SA00001-1）和生物素标记山羊抗兔 IgG-HRP 稀释比例是 1 : 10 000（上海碧云天生物技术有限公司，货号：A0277），室温孵育 2 h，洗涤后使用超敏 ECL 化学发光试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，货号：P0018S）进行显影，检测蛋白的相对变化，采用 Image J 软件分析灰度值，蛋白相对表达量=目标蛋白灰度值/内参蛋白灰度值。

1.9 统计学方法

数据分析采用 Graphpad Prism 10 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 *t* 检验或单因素方差分析，进一步的两两比较用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冬凌草甲素抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移

对照组、冬凌草甲素 10 μmol/L 组、冬凌草甲素 20 μmol/L 组、冬凌草甲素 40 μmol/L 组、冬凌草甲素 80 μmol/L 组细胞相对活力分别为 (100.00 ± 2.65) %、(105.40 ± 2.17) %、(98.04 ± 2.57) %、(72.21 ± 1.76) %、(29.33 ± 2.10) %，经单因素方差分析，差异有统计学意义 (*F* = 193.300, *P* = 0.000)，冬凌草甲素 40 μmol/L、80 μmol/L 组较对照组低 (*P* < 0.05)；冬凌草甲素可抑制 PANC-1 细胞的细胞相对活力。冬凌草甲素作用于 PANC-1 细胞的 IC50 为 57.80 μmol/L，选择该浓度的冬凌草甲素用于后续实验。

冬凌草甲素组与对照组迁移细胞数、相对迁移面积比较，经 *t* 检验，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)，冬凌草甲素组迁移细胞数低于对照组，相对迁移面积小于对照组。结果表明冬凌草甲素抑制了 PANC-1 细胞的迁移能力。见表 3 和图 1、2。

2.2 冬凌草甲素抑制胰腺癌细胞中 RDX 的表达

胰腺癌组织 RDX 基因相对表达量为 (4.10 ± 0.99)，正常组织为 (3.39 ± 0.60)，经 *t* 检验，差异

表 3 冬凌草甲素组与对照组迁移细胞数、相对迁移面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	迁移细胞数/个	相对迁移面积
对照组	553.30 ± 26.98	25.80 ± 2.29
冬凌草甲素组	417.70 ± 32.99	10.56 ± 3.58
<i>t</i> 值	3.183	3.586
<i>P</i> 值	0.033	0.007

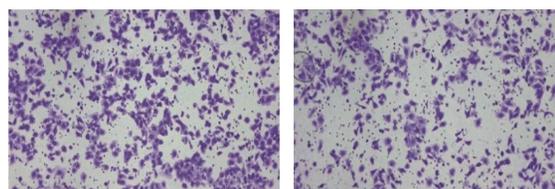


图 1 冬凌草甲素组与对照组 PANC-1 细胞迁移图 (结晶紫染色 × 100)

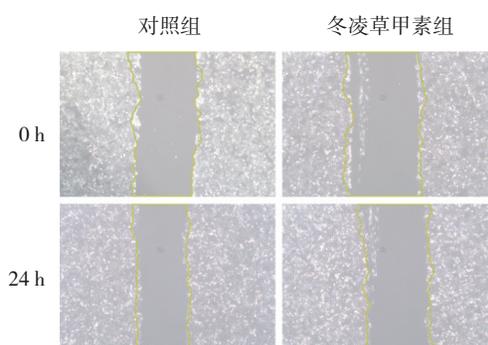


图 2 冬凌草甲素组与对照组 PANC-1 细胞划痕实验图 (× 40)

有统计学意义 (*t* = -8.218, *P* = 0.000)，胰腺癌组织 RDX 基因相对表达量高于正常组织。

冬凌草甲素处理胰腺癌 PANC-1 细胞后，对照组与冬凌草甲素组 RDX 基因和蛋白相对表达量比较，经 *t* 检验，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)，冬凌草甲素组 RDX 基因和蛋白的相对表达量均低于对照组。说明冬凌草甲素抑制胰腺癌 PANC-1 细胞中 RDX 表达。见表 4 和图 3。

表 4 对照组与冬凌草甲素组 RDX 基因和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RDX 基因	RDX 蛋白
对照组	1.01 ± 0.07	0.62 ± 0.05
冬凌草甲素组	0.23 ± 0.05	0.43 ± 0.08
<i>t</i> 值	8.856	5.041
<i>P</i> 值	0.000	0.001

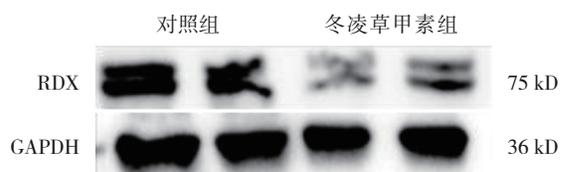


图3 对照组与冬凌草甲素组 RDX 蛋白条带图

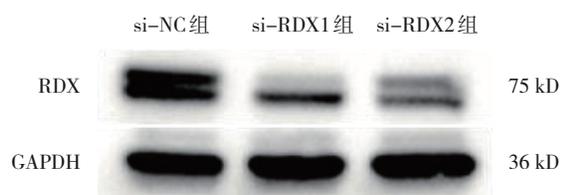


图4 RDX 敲降效率的验证

2.3 敲降 RDX 基因抑制胰腺癌细胞增殖和迁移

为进一步验证 RDX 基因对胰腺癌的影响, 本研究采用 2 个特异性 siRNA 序列 (si-RDX) 敲降胰腺癌 PANC-1 细胞中 RDX 基因。si-NC 组、si-RDX1 组和 si-RDX2 组 RDX 基因和蛋白相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); si-RDX1 组和 si-RDX2 组 RDX 基因和蛋白相对表达量均低于 si-NC 组 ($P < 0.05$), 说明敲降成功。见表 5 和图 4。

表 5 各组 RDX 基因和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RDX 基因相对表达量	RDX 蛋白相对表达量
si-NC 组	1.01 ± 0.08	1.20 ± 0.05
si-RDX1 组	0.07 ± 0.01	0.60 ± 0.02
si-RDX2 组	0.28 ± 0.08	0.62 ± 0.01
F 值	60.840	273.900
P 值	0.000	0.000

si-NC 组、si-RDX1 组和 si-RDX2 组细胞相对活力、迁移细胞数和相对迁移面积比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), si-RDX1 组和 si-RDX2 组细胞相对活力、迁移细胞数均低于 si-NC 组 ($P < 0.05$), 相对迁移面积均小于 si-NC 组 ($P < 0.05$)。说明敲降 RDX 基因后, PANC-1 细胞的增殖和迁移均显著下降。见表 6 和图 5、6。

表 6 各组细胞相对活力、迁移细胞数和相对迁移面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞相对活力/%	迁移细胞数/个	相对迁移面积
si-NC 组	101.10 ± 1.90	466.30 ± 28.34	33.98 ± 3.71
si-RDX1 组	85.90 ± 4.11	285.30 ± 5.78	10.76 ± 2.79
si-RDX2 组	68.10 ± 0.45	291.30 ± 9.40	20.04 ± 1.96
F 值	35.180	34.280	15.720
P 值	0.000	0.001	0.000

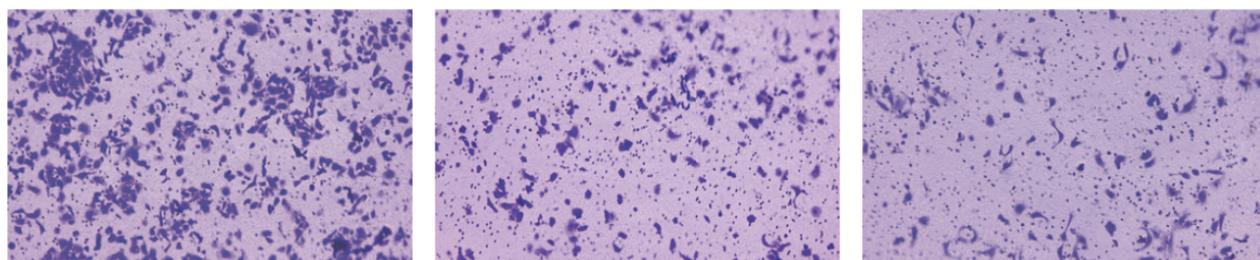


图5 si-NC 组、si-RDX1 组和 si-RDX2 组 PANC-1 细胞迁移图 (结晶紫染色 × 100)

2.4 RDX 基因下游通路的预测和验证

为了探索胰腺癌中 RDX 基因对下游通路的影响, 利用 TCGA 和 GTEx 数据库中 179 例患者肿瘤组织、4 例癌旁组织及 167 例正常组织的测序信息对 RDX 基因进行 GSEA, 结果显示 RDX 可影响胰腺癌细胞黏附分子的表达 ($P = 0.001$) (见图 7)。通过 GEPIA 在线数据库分析 RDX 与 SNAI1 在胰腺癌组织中表达呈正相关 ($r = 0.550$, $P = 0.000$) (见图 8)。

冬凌草甲素组与对照组 SNAI1 基因和蛋白相对

表达量比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 冬凌草甲素组 SNAI1 基因和蛋白相对表达量均低于对照组。见表 7 和图 9。

si-NC 组、si-RDX1 组和 si-RDX2 组 SNAI1 基因和蛋白相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); si-RDX1 组和 si-RDX2 组 SNAI1 基因和蛋白相对表达量均低于 si-NC 组。见表 8 和图 10。

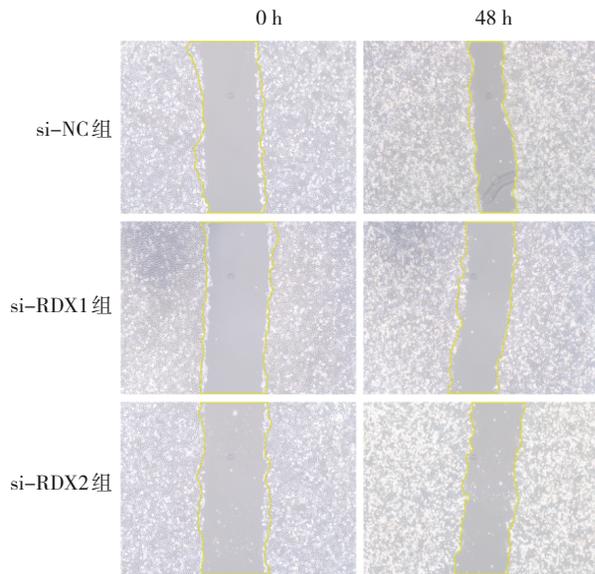


图6 si-NC组、si-RDX1组和si-RDX2组PANC-1细胞划痕实验图 (×40)

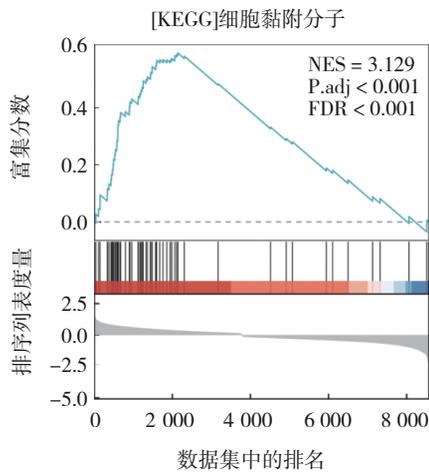


图7 RDX下游通路的预测

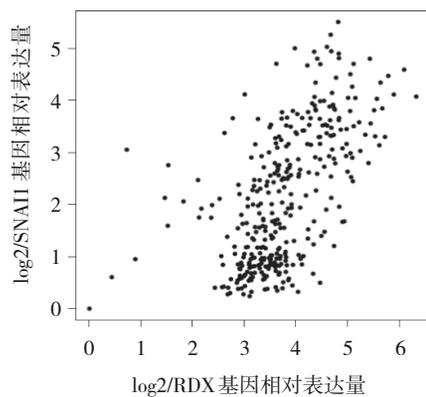


图8 RDX与SNAI1在胰腺癌组织中的相关性散点图

表7 冬凌草甲素组与对照组SNAI1基因和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SNAI1 基因	SNAI1 蛋白
对照组	1.00 ± 0.06	0.38 ± 0.07
冬凌草甲素组	0.28 ± 0.05	0.23 ± 0.09
t 值	3.100	3.055
P 值	0.020	0.012

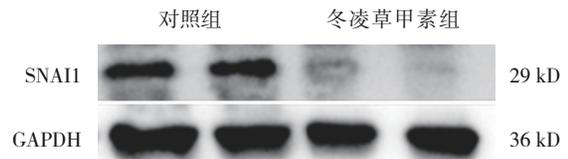


图9 冬凌草甲素组与对照组SNAI1蛋白条带图

表8 si-NC组、si-RDX1组和si-RDX2组SNAI1基因和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SNAI1 基因	SNAI1 蛋白
si-NC组	1.00 ± 0.07	0.34 ± 0.02
si-RDX1组	0.41 ± 0.04	0.18 ± 0.01
si-RDX2组	0.52 ± 0.04	0.27 ± 0.01
F 值	35.780	159.600
P 值	0.001	0.001

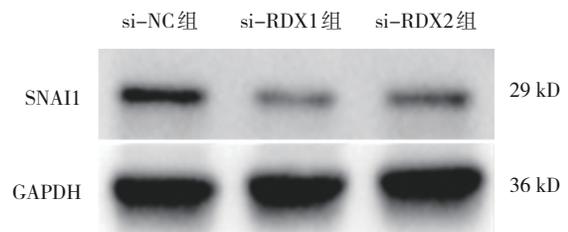


图10 si-NC组、si-RDX1组和si-RDX2组SNAI1蛋白条带图

3 讨论

胰腺癌是一种极具恶性的消化系统肿瘤，其发病过程隐匿，且具备较强的转移性、预后不良，病死率高^[17]。因此，寻找新的有效治疗药物及作用靶点对抑制胰腺癌的发生、发展具有重要意义。

中草药因其毒副作用小、可提高放化疗的敏感性、增强患者的免疫功能及延长患者的生存期等优势，有效弥补了肿瘤治疗方法的不足，已引起国内外的广泛关注^[18]。冬凌草甲素是冬凌草中一种重要的抗癌成分，众多研究已证实其能够显著抑制多种肿瘤细胞生长^[19]。本研究的结果表明，冬

凌草甲素能够有效抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖与迁移。

RDX 与肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭等密切相关^[20]。有研究发现, 在胃癌 SGC-7901 细胞中 RDX 的下调可以通过 NF- κ B/SNAIL 通路上调 E-钙黏蛋白, 从而抑制胃癌转移^[21]。在宫颈癌中, 缺氧诱导因子 1 α -反义 RNA2 作为 miR-34b-5p 的分子海绵通过靶向 RDX 来调控肿瘤细胞的增殖和侵袭^[22]; RDX 可能通过调控分化簇 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 的膜定位或稳定性, 增强 CD44-integrin 信号轴的活性, 从而促进肝癌细胞侵袭^[14]。本研究通过生物信息学方法分析发现 RDX 在胰腺癌中高表达, 通过细胞学实验发现冬凌草甲素处理胰腺癌 PANC-1 细胞后 RDX 表达被明显抑制, 为了验证 RDX 对胰腺癌细胞的影响, 本研究对胰腺癌 PANC-1 细胞进行了 si-RDX 的转染, 发现敲低 RDX 基因后, PANC-1 细胞增殖和迁移能力均显著下降。为进一步研究 RDX 在胰腺癌中的作用机制, 本研究进行了 GSEA 分析, 结果显示与 RDX 表达相关的基因在细胞黏附分子相关的通路显著富集, 这些结果提示 RDX 可能参与调控细胞黏附相关过程。

细胞黏附分子是一类位于细胞膜表面的蛋白质, 在细胞间相互作用、免疫反应调节和肿瘤细胞迁移中起着至关重要的作用^[23]。细胞迁移是肿瘤细胞转移中的关键步骤, 越来越多的研究发现上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在转移中发挥了重要的作用。EMT 由一组激活转录因子协调, 包括 SNAIL1、SNAIL2、核转录因子扭曲相关蛋白 1 和锌指 E 盒结合同源盒 1、2^[24]。其中, SNAIL1 起着突出的作用, 高表达或激活的 SNAIL1 可直接抑制上皮标志物, 同时促进间质表型, 驱动肿瘤细胞获得迁移、侵袭能力^[25-26]。因此, SNAIL1 表达是 EMT 的典型标志物。本研究发现冬凌草甲素可显著抑制胰腺癌细胞中 SNAIL1 表达, RDX 与 SNAIL1 在胰腺癌组织中表达呈正相关, 敲低 RDX 基因后, 胰腺癌 PANC-1 细胞中 SNAIL1 表达也显著下降。

综上所述, 冬凌草甲素可抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖和迁移, 其机制可能与下调 RDX/SNAIL1 基因相关。然而, 目前尚缺乏直接证据证

明该作用确由 RDX/SNAIL1 通路介导, 具体机制仍有待进一步研究和验证。本研究为胰腺癌的诊断和药物治疗提供了新的思路和实验依据。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] 申佳林, 赵小莹, 薛成成, 等. 中药靶向 Wnt 信号通路防治结肠癌研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(14): 303-314.
- [3] DUSETTI N, BACHET J B, CHANEZ B, et al. Medical management of pancreatic cancer: from personalization to broadening treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 138: 102973.
- [4] HU X Y, HUANG S S, YE S Y, et al. The natural product oridonin as an anticancer agent: current achievements and problems[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, 25(6): 655-664.
- [5] YAO J L, LIU L, SUN Q X, et al. Direct cellular targets and anticancer mechanisms of the natural product oridonin[J]. *MedComm - Future Med*, 2023, 2(1): e35.
- [6] LIU W, WANG X D, WANG L, et al. Oridonin represses epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of thyroid cancer via downregulating JAK2/STAT3 signaling[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(6): 965-974.
- [7] ZHANG F F, HAO Y, YANG N, et al. Oridonin-induced ferroptosis and apoptosis: a dual approach to suppress the growth of osteosarcoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 198.
- [8] ZHOU F Y, GAO H Y, SHANG L R, et al. Oridonin promotes endoplasmic reticulum stress via TP53-repressed TCF4 transactivation in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 150.
- [9] GAO S Y, TAN H X, LI D. Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF- α /androgen receptor/TGF- β signalling pathway axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(18): 2661-2674.
- [10] LIU S J, WANG X L, SUN X J, et al. Oridonin inhibits bladder cancer survival and immune escape by covalently targeting HK1[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155426.
- [11] PARK S W, KANG J, KIM H S, et al. Predicting prognosis through the discovery of specific biomarkers according to colorectal cancer lymph node metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(7): 3221-3233.
- [12] CHIEN H T, LI C Y, SU W H, et al. Multi-omics profiling of chemotactic characteristics of brain microglia and astrocytoma[J]. *Life Sci*, 2023, 330: 121855.
- [13] KAUR G, TIWARI P, SINGLA S, et al. The intervention of NLRP3 inflammasome inhibitor: oridonin against azoxymethane and dextran sulfate sodium - induced colitis-associated colorectal cancer in male BALB/c mice[J/OL]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. (2025-03-04). <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03871-z>.

- [14] GERARDO-RAMÍREZ M, GIAM V, BECKER D, et al. Deletion of Cd44 inhibits metastasis formation of liver cancer in Nf2-Mutant mice[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1257.
- [15] GUO Q H, MAO Y, ZHANG J Y, et al. Oridonin combined with cisplatin synergistically induces apoptosis by activating the NOXA-BCL2 axis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 237: 116953.
- [16] XU L Z, WANG Y, HU Y Q, et al. ROS-responsive oridonin and dihydroartemisinin hetero-polymeric prodrug NPs for potentiating ferroptosis in gastric cancer by disrupting redox balance[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 252: 114637.
- [17] 董毅, 马丹丹, 李中虎, 等. CD2AP 在胰腺癌中的预后价值及对细胞增殖、侵袭的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(24): 21-28.
- [18] ZHANG Y H, XU H, LI Y, et al. Advances in the treatment of pancreatic cancer with traditional Chinese medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1089245.
- [19] LI D H, HAN T, LIAO J, et al. Oridonin, a promising ent-kaurane diterpenoid lead compound[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1395.
- [20] CHONG Z Z, SOUAYAH N. Radixin: roles in the nervous system and beyond[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2341.
- [21] ZHU Y W, YAN J K, LI J J, et al. Knockdown of radixin suppresses gastric cancer metastasis in vitro by up-regulation of E-cadherin via NF- κ B/SNAILIII pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2509-2521.
- [22] LIU Y, ZHANG Y Y, CHEN C, et al. lncRNA HIF1A-AS2 acts as an oncogene to regulate malignant phenotypes in cervical cancer[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1530677.
- [23] CHEN C B, CHEN X T, HU Y B, et al. Utilizing machine learning to integrate single-cell and bulk RNA sequencing data for constructing and validating a novel cell adhesion molecules related prognostic model in gastric cancer[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 180: 108998.
- [24] MOHAMMAD S I, VASUDEVAN A, NADHIM MOHAMMED S, et al. Anti-metastatic potential of flavonoids for the treatment of cancers: focus on epithelial-mesenchymal transition (EMT) process[J/OL]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. (2025-05-28). <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04235-3>.
- [25] FAN C N, WANG Q, KRIJGER P H L, et al. Identification of a SNAIL1 enhancer RNA that drives cancer cell plasticity[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2890.
- [26] FU H, ITOH Y, SAWAGUCHI T, et al. Identification of a distal enhancer that regulates TGF- β - induced SNAIL1 expression[J/OL]. *Cancer Sci*. (2025-05-13). <https://doi.org/10.1111/cas.70091>.

(李科 编辑)

本文引用格式: 贵志芳, 苏晓茹, 章旭君. 冬凌草甲素通过根蛋白抑制胰腺癌细胞增殖和迁移的作用机制分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(24): 21-28.

Cite this article as: GUI Z F, SU X R, ZHANG X J. Mechanistic analysis of oridonin-mediated inhibition of pancreatic cancer cell proliferation and migration via radixin[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(24): 21-28.