

大黄素对胰腺炎症及肿瘤防治作用的研究进展

陈欣¹ 段丽芳¹ 张红^{2*}

(¹陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; ²陕西中医药大学医学实验中心, 咸阳 712046)

摘要 胰腺炎症(如急性胰腺炎、慢性胰腺炎)和胰腺癌的发生发展与炎症反应、纤维化或细胞异常增殖密切相关。大黄素作为传统中药活性成分, 近年来被证实对胰腺疾病具有多维度防治作用, 其通过抗炎、抗氧化、抗纤维化及抗肿瘤特性为胰腺疾病的防治提供了新思路。多项研究表明, 大黄素可通过调控多条关键信号通路, 如NF- κ B、TGF- β /Smad、Nrf2及NLRP3炎性小体等, 减轻腺泡细胞损伤、抑制炎症反应、延缓纤维化进程, 并诱导胰腺癌细胞凋亡, 阻断肿瘤转移和血管生成, 增强化疗敏感性。该文系统综述了大黄素在胰腺疾病中的药理机制与研究进展, 并分析其面临的关键问题与未来发展方向, 旨在为相关疾病的治疗提供理论依据与新型干预策略。

关键词 大黄素; 胰腺炎; 胰腺癌; 抗纤维化; 抗肿瘤

Research Progress on the Preventive and Therapeutic Effects of Emodin on Pancreatic Inflammation and Tumors

CHEN Xin¹, DUAN Lifang¹, ZHANG Hong^{2*}

(¹School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

²Medical Experiment Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract Pancreatic diseases, including acute pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic cancer, are closely associated with persistent inflammation, fibrotic remodeling, and abnormal cell proliferation. Emodin, a natural anthraquinone compound extracted from traditional Chinese medicinal herbs, has demonstrated significant therapeutic potential in the prevention and treatment of various pancreatic disorders. Recent studies have shown that emodin exerts anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrotic, and anti-tumor effects through the regulation of multiple signaling pathways, including NF- κ B, TGF- β /Smad, Nrf2, and the NLRP3 inflammasome. These actions contribute to the alleviation of acinar cell injury, attenuation of inflammatory responses, inhibition of pancreatic fibrosis, induction of apoptosis in pancreatic cancer cells, suppression of tumor angiogenesis and metastasis, and enhancement of chemosensitivity. This review systematically summarizes the current research progress and pharmacological mechanisms of emodin in pancreatic diseases, discusses the existing limitations, and explores future perspectives, aiming to provide a scientific basis and novel insights for clinical intervention in pancreatic diseases.

Keywords emodin; pancreatitis; pancreatic cancer; anti-fibrosis; anti-tumor

近年来, 受环境污染、膳食结构改变及不良生活方式等因素影响, 胰腺外分泌相关疾病(急性胰腺炎、慢性胰腺炎及胰腺癌等)的发病率呈逐年上升

趋势^[1-2]。此类疾病常伴有剧烈炎症反应、腺泡细胞功能障碍及胰腺组织结构破坏。目前针对性的临床治疗仍面临诸多挑战: 急性胰腺炎的治疗以支持疗

收稿日期: 2025-07-09

接受日期: 2025-09-30

国家自然科学基金(批准号: 82174201、82104815)资助的课题

*通信作者。Tel: 18691068302, E-mail: zhangh1227@163.com

Received: July 9, 2025

Accepted: September 30, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82174201, 82104815)

*Corresponding author. Tel: +86-18691068302, E-mail: zhangh1227@163.com

法为主,缺乏针对性抗炎药物^[3];慢性胰腺炎则缺少有效的抗纤维化治疗手段^[4];而胰腺癌作为一种高度恶性的消化道肿瘤,患者多在病程中晚期才被确诊,传统的手术、化疗及放疗因肿瘤耐药性强、副作用显著而疗效有限,整体预后极差^[5]。

近年来,中医药在胰腺外分泌疾病的治疗中展现出了良好疗效。大黄素(emodin)作为一种源自大黄、何首乌及虎杖等传统中药的天然蒽醌类化合物,具有良好的脂溶性和多靶点药理活性^[6]。研究表明,大黄素具有显著的抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗肿瘤及免疫调节等多重生物学效应^[7-9]。在胰腺相关疾病领域,大黄素已显示出良好的综合干预潜力,其作用机制包括缓解腺泡细胞Ca²⁺超载与内质网应激^[10],抑制胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)活化和炎症因子释放^[11],减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积,同时还可诱导胰腺癌细胞凋亡、抑制肿瘤转移^[12],体现出对胰腺炎症、纤维化及肿瘤多阶段、多靶点干预的应用前景。

1 大黄素的主要药理特性及作用

大黄素化学名为1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌,是从大黄、虎杖、何首乌等植物的根或根茎中提取的天然蒽醌衍生物,其分子式为C₁₅H₁₀O₅,分子结构由蒽醌母核及连接的3个羟基(1、3、8位)和1个甲基(6位)构成^[13-14]。该化合物为橙黄色结晶或粉末,熔点255 °C,具有脂溶性高、水溶性低的特性,易溶于乙醇、二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)等有机溶剂,在植物中常以糖苷形式存在^[15-16]。其理化性质主要受分子中羟基和醌基结构的影响:羟基赋予其酚类化合物的典型反应活性,可在糖基转移酶(如RpUGT8)的催化下,于C-6位发生糖基化反应,生成大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷;而醌基则增强其与酶蛋白的结合能力,通过与RpUGT8活性位点中的关键氨基酸残基组氨酸(H19)和精氨酸(R282)形成氢键,实现酶对底物的特异性识别与高效催化^[17]。

大黄素是一种天然蒽醌类化合物,具有多靶点、多通路的药理活性。研究表明,大黄素可通过增强抗氧化酶活性、维持线粒体功能和细胞稳态,减轻炎症损伤以及抑制成纤维细胞活化,从而延缓多种器官的纤维化进程^[18-21]。在肿瘤及炎症相关疾病中,大黄素可减少促炎因子释放,并通过调控凋亡、焦亡及血管生成,抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,同

时增强化疗药物敏感性^[22-23]。与其他天然蒽醌类化合物相比,大黄素在多器官疾病模型中显示出较好的综合干预效果和安全性,其脂溶性和生物利用度优势也为联合用药及临床转化提供了便利^[24-25]。

2 大黄素对胰腺炎症及肿瘤的防治作用

2.1 大黄素对急性胰腺炎的防治作用

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病理起点是胰腺腺泡细胞损伤,导致胰酶在细胞内提前激活,引发自身消化及细胞凋亡或坏死^[26]。损伤细胞释放的胰酶及炎性介质激活中性粒细胞和巨噬细胞,除了驱动胰腺局部炎症反应外,还可扩散至全身,引发多器官损伤或全身炎症反应综合征^[27,28]。近年来研究发现,大黄素可以通过多种环节延缓AP的进展。

2.1.1 保护胰腺腺泡细胞损伤 腺泡细胞损伤是AP发生的核心环节,其坏死和功能障碍会释放大量炎性因子和氧化应激信号。大黄素可通过多途径调控胰腺腺泡细胞内关键病理过程,从而发挥保护作用^[10,29-30]。首先,大黄素能够有效缓解腺泡细胞内的Ca²⁺超载和内质网应激反应。WU等^[10]的研究显示,在大鼠急性胰腺炎模型中,大黄素可显著抑制AR42J大鼠胰腺腺泡细胞胞质内Ca²⁺升高,下调内质网应激相关分子免疫球蛋白重链结合蛋白(*Bip*)、PKR样ER激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, *PERK*)、肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1, *IRE1*)等的mRNA表达,从而抑制胰酶过度释放,减轻细胞凋亡与坏死,维持腺泡细胞功能稳定。其次,大黄素通过调控非编码RNA介导的炎症信号轴,减轻腺泡细胞损伤。XIANG等^[29]报道,大黄素可上调大鼠急性胰腺炎中microRNA-30a-5p表达,进而靶向抑制丝氨酸蛋白酶(high-temperature requirement A1, HTRA1),阻断转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)炎症通路,减少胰蛋白酶和炎症因子的释放,而microRNA-30a-5p敲除后大黄素抗炎作用明显削弱,提示该分子轴在腺泡细胞保护中的重要性。此外,WEN等^[30]通过离体实验表明,大黄素还可下调胰腺腺泡细胞及其分泌的外泌体中长链非编码RNA TUG1的表达,进而抑制炎症因子分泌、抑制凋亡,改善急性胰腺炎的免疫微环境。

近年来研究表明,铁死亡在AP的发生发展中具有重要作用,铁离子过载和活性氧(reactive oxygen

species, ROS)堆积可加剧胰腺腺泡细胞坏死, 诱发炎症因子释放并推动系统性炎症反应, 从而加速疾病进展^[31-32]。SHEN等^[33]在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠模型和体外脂多糖诱导的A549肺泡上皮细胞损伤模型中发现, 腺泡细胞及肺泡上皮细胞铁离子积累、脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)升高、谷胱甘肽(glutathione, GSH)表达水平下降及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)表达水平下降, 同时伴随线粒体肿胀及嵴结构消失, 而大黄素可以直接激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)/GPX4信号通路显著逆转这些变化, 主要通过增强Nrf2核转位, 上调下游HO-1和GPX4表达, 降低Fe²⁺和MDA水平, 提升GSH和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平, 保护线粒体结构, 同时显著降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-18等促炎因子的表达水平, 减轻腺泡细胞的炎症损伤, 从而延缓AP的病理进展。

2.1.2 抑制炎症反应及调控信号通路 大黄素在急性胰腺炎中的抗炎作用主要体现在抑制炎症因子的释放和调控炎症相关信号通路两个方面。XIA等^[34]在SAP模型中发现, 胰腺组织中大量中性粒细胞浸润并发生呼吸爆发引起氧化应激, 大黄素可降低中性粒细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 调控电压依赖性阴离子通道1与NLR家族含吡啶结构域蛋白3(NLR family pyrin domain-containing 3, NLRP3)表达, 抑制半胱天冬酶-1和IL-18的激活, 进而减轻氧化应激和系统性炎症反应。LIU等^[35]在体外AR42J胰腺细胞与人源胰腺类器官模型中发现, 大黄素能够显著降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-18等炎症因子的表达水平, 并减少ROS生成、保护胰腺细胞的线粒体功能。

大黄素对炎症因子的抑制作用高度依赖于上游信号通路的调节。JAKAMPUDI等^[36]的研究表明, 在急性胰腺炎早期, 胰腺腺泡细胞内核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路迅速被激活, 驱动局部组织损伤及炎症反应, 而大黄素则可通过抑制NF- κ B p65亚基的磷酸化和DNA结合活性, 阻断NF- κ B p65核转位, 从而有效下调促炎因子的表达, 减轻炎症级联反应^[37]。GAO等^[38]的研究证实, 大

黄素能够激活Nrf2/HO-1抗氧化通路, 并抑制NF- κ B的核转位, 进而下调NLRP3炎性小体的表达, 显著减少肺组织中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子的释放, 减轻急性胰腺炎引发的损伤, 而采用Nrf2抑制剂ML385后, 大黄素的抗炎效应显著削弱, 提示大黄素的抗炎机制高度依赖Nrf2通路的激活。同时, 大黄素还可能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)信号通路增强对NF- κ B的负向调控。HU等^[39]研究进一步证实, 大黄素能够上调PPAR γ 表达并抑制其磷酸化, 协同维持炎症信号的稳态调节。综上所述, 大黄素通过抑制炎症因子产生、缓解氧化应激和炎性小体活化, 并协同调控NF- κ B、Nrf2/HO-1和PPAR γ 等信号通路, 在急性胰腺炎中发挥出多靶点、系统性的抗炎和胰腺保护作用。

2.1.3 减轻AP相关器官损伤 AP不仅局限于胰腺局部损伤, 还可通过炎症因子和氧化应激信号的级联效应, 引发其他器官损伤, 尤其是SAP时大量坏死的腺泡细胞坏死激活炎症反应, 导致IL-1 β 、TNF- α 、IL-18等促炎因子释放入血, 诱发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 肺、肝、肾等远隔器官出现损伤, 其中以肺组织最为显著^[40-41]。有研究通过观察大黄素对SAP大鼠肺损伤的治疗作用, 发现大黄素可以调控血浆及支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)外泌体miRNA表达谱, 上调BALF外泌体中抗炎miRNA, 抑制肺泡上皮细胞炎性死亡、修复肺泡-毛细血管屏障, 同时抑制肺巨噬细胞向M1型极化, 减少促炎因子释放, 从而缓解肺组织炎症浸润和肺水肿^[42]。此外, 大黄素还能增强肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)线粒体自噬, 清除受损线粒体、减少ROS生成及抑制线粒体来源的损伤相关分子释放、维持线粒体膜电位与能量供应, 从而保持AMs稳态, 抑制炎症级联反应, 进一步保护肺泡结构和功能^[43]。

大黄素在急性胰腺炎中通过多靶点、系统性机制发挥防治作用(表1)。其主要作用可概括为三方面: 首先, 缓解腺泡细胞Ca²⁺超载、抑制内质网应激, 并通过非编码RNA调控保护腺泡细胞功能, 减少细胞凋亡与坏死; 其次, 显著抑制炎症反应, 通过降低ROS水平、抑制NLRP3炎性小体活化及调控NF- κ B、Nrf2/HO-1和PPAR γ 信号通路, 减轻局部及系统

表1 黄素在急性胰腺炎中的作用机制

Table 1 Mechanisms of emodin in acute pancreatitis

作用 Function	作用对象/靶点 Target/object	作用机制 Mechanism of action	文献来源 References
Protect acinar cells	Acinar cells	Ca ²⁺ overload↓→ER stress (Bip, PERK, IRE1)↓→apoptosis↓; miR-30a-5p↑→HTRA1↓→TGF-β1↓; lncRNA TUG1↓→inflammatory cytokines↓; Nrf2↑→HO-1↑→GPX4↑→antioxidant capacity↑	[10,29-30]
	Ferroptosis	Nrf2↑→HO-1↑→GPX4↑Fe ²⁺ ↓; MDA↓; GSH/SOD↑	[33]
Inhibit inflammatory response	Inflammatory cytokines	IL-1β↓; IL-18↓; TNF-α↓→ROS↓	[34-39]
	Signaling pathways	NF-κB↓→NLRP3↓; Nrf2↑→HO-1↑; PPARγ↑→NF-κB↓	
Ameliorate AP-related organ injury	Lung	Anti-inflammatory BALF exosomal miRNAs↑→M1↓; inflammatory cell death↓→alveolar barrier restoration	[42-43]
	Multiple organs	Circulating inflammatory cytokines↓→liver/kidney injury↓	

↑: 增加; ↓: 降低; →: 影响或作用。

↑: increase; ↓: decrease; →: effect or influence.

性炎症并维持线粒体稳态;最后,减轻AP相关远隔器官损伤,尤其是肺损伤,通过抑制炎症级联反应及调控外泌体miRNA谱,增强肺泡巨噬细胞线粒体自噬,修复肺泡上皮细胞损伤。这些研究揭示了大黄素在AP中的多靶点作用机制,为进一步研究转化和临床应用提供了科学依据。

2.2 大黄素在慢性胰腺炎中的防治作用

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的病理特征主要表现为胰腺持续性炎症、进行性纤维化和腺泡细胞逐渐丧失。纤维化的核心驱动力是PSCs的活化^[44-45]。正常状态下,PSCs处于静止状态,但在炎症刺激和细胞损伤条件下被激活,转变为肌成纤维细胞样表型,过度合成胶原蛋白和细胞外基质,促进纤维组织沉积。TGF-β/Smad信号通路在PSCs活化及纤维化过程中起关键调控作用,TGF-β通过结合其受体激活下游Smad2/3蛋白,形成复合体进入细胞核,调控纤维化相关基因表达,促进PSCs的增殖并增强其分泌活性,加剧胰腺纤维化^[46]。研究发现,大黄素可以调控这一重要靶点发挥防治胰腺纤维化的作用。

2.2.1 靶向PSCs PSCs在胰腺纤维化形成中扮演关键角色,静止状态下的PSCs不合成大量ECM,但在炎症因子如TGF-β1刺激下被激活,可转变为肌成纤维样细胞,持续分泌I型胶原(type I collagen, Col I)与α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA),造成ECM异常沉积^[46-47]。WANG等^[48]采用大黄素治疗慢性胰腺炎大鼠模型中发现,经80 mg/kg大黄素处理后,大鼠胰腺组织中胶原沉积明显减少,纤维组织排列趋于正常,提示其可能通过抑制PSCs活化发挥

作用。王彩花等^[11]发现,同等剂量的大黄素可在体外抑制TGF-β1诱导的PSCs活化,降低其增殖率。此外,叶斌等^[49]在大鼠慢性胰腺炎模型中发现,大黄素除具有直接抗胰腺纤维化作用外,还通过调节胆汁成分与流量,降低胰管梗阻和胰腺组织张力,改善胰腺局部微环境,从而减弱对PSCs活化的刺激,形成辅助抗纤维化的机制。因此,大黄素在胰腺纤维化干预中不仅直接靶向PSCs,还可能通过改善胆胰环境,协同抑制PSCs活化,从源头阻断胰腺纤维化的发生。

2.2.2 调控TGF-β/Smad信号通路 TGF-β1/Smad信号通路在胰腺纤维化的发生发展中起核心调控作用^[50]。TGF-β1作为启动纤维化级联反应的重要细胞因子,能通过其受体介导Smad2/3磷酸化,进而上调Col I、α-SMA的表达,导致PSCs的持续激活并产生大量ECM,加剧组织结构破坏和纤维沉积^[51]。WANG等^[48]在大鼠慢性胰腺炎模型中发现,大黄素可显著下调胰腺组织中TGF-β1的表达,尤其在80 mg/kg高剂量组中作用显著,提示大黄素通过抑制TGF-β1信号轴,阻断纤维化信号的持续转导,减轻胰腺纤维化。王彩花等^[52]进一步通过动态监测发现,大黄素对TGF-β1的抑制作用存在时间与剂量依赖性,推测其可能同时调控TGF-β1下游效应蛋白,如Smad3的磷酸化与核转位,进一步削弱其促纤维化转录活性。这些研究共同揭示,大黄素精准干预TGF-β1/Smad信号通路,是其抗胰腺纤维化的重要作用机制。

综上,大黄素在慢性胰腺炎防治中主要通过调控TGF-β/Smad信号通路、抑制PSCs活化,减少胶原沉积和ECM过度生成,从而有效减轻胰腺纤维化(表

表2 大黄素在慢性胰腺炎中的作用机制
Table 2 Mechanisms of emodin in chronic pancreatitis

作用对象/靶点 Target/object	作用机制 Mechanism of action	文献来源 References
PSCs	TGF-β1↓→PSCs activation↓→α-SMA↓, Col I↓→abnormal ECM deposition↓; improved biliary pancreatic microenvironment→pancreatic duct obstruction and tissue tension↓→assists PSCs inhibition	[11,48-49]
TGF-β1/Smad2/3	TGF-β1↓→Smad2/3 phosphorylation↓→nuclear translocation↓→ECM synthesis↓→sustained PSCs activation and migration↓→pancreatic fibrosis↓	[48,52]

↑: 增加; ↓: 降低; →: 影响或作用。
↑: increase; ↓: decrease; →: effect or influence.

2)。同时,其改善胆胰微环境的作用亦为抗纤维化提供了辅助机制。自噬作为一个重要的病理事件,近来被发现与慢性胰腺炎相关,目前关于大黄素在CP中调控自噬的研究仍相对匮乏,其作用的具体分子靶点、调控方向以及剂量依赖性关系尚不清楚。未来还需通过更系统的实验结合PSCs、巨噬细胞等模型,深入解析大黄素对自噬通路的影响及其在炎症和纤维化中的功能,从而为其在慢性胰腺炎治疗中的机制研究和临床转化提供更可靠的理论依据。

2.3 大黄素在胰腺癌中的抗肿瘤机制

胰腺癌具有高度侵袭性和恶性生物学行为,其病理特征表现为肿瘤细胞异常增殖、凋亡失调以及细胞周期紊乱,癌细胞通过抑制凋亡相关蛋白、破坏细胞周期调控,获得微环境中更多生长因子的支持,实现无限增殖^[53-54]。同时,胰腺癌细胞具有强烈的侵袭转移能力,部分归因于上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的激活,使细胞失去黏附性、获得迁移能力,胰腺癌进展伴随基质降解与促血管生成因子上调,驱动肿瘤血管新生,为癌细胞的生长和转移提供营养支持^[55]。近来研究发现,大黄素可以通过多种途径在胰腺癌的防治中发挥作用。

2.3.1 诱导细胞凋亡与周期阻滞 胰腺癌细胞通过抑制凋亡蛋白和破坏细胞周期调控实现无限增殖,大黄素能够通过调控线粒体凋亡通路和细胞周期关键节点,有效抑制胰腺癌细胞增殖并诱导其程序性死亡。LIN等^[56]的研究表明,在人胰腺癌细胞SW1990中,大黄素显著降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平并上调促凋亡蛋白Bax表达,使Bcl-2/Bax值下降,进而促进细胞色素C(cytochrome C, CytC)从线粒体释放入胞质,激活半胱天冬酶-3(caspase-3),触

发内源性凋亡级联反应。而在SW1990移植瘤模型中,同样观察到凋亡细胞比例显著增加、增殖标志物Ki-67表达量减少,以及Bcl-2/Bax值降低和CytC释放量增加,提示大黄素在体内外均能有效激活凋亡信号。另外,CAI等^[57]的体外研究发现大黄素不仅可以诱导Mia Paca-2、L3.6pl细胞凋亡(如50 μmol/L大黄素处理Mia Paca-2细胞48 h后,凋亡率由4.7%升至22%,并伴随PARP裂解增加),还可以阻断细胞周期关键节点,干扰细胞周期进程,进一步削弱胰腺癌细胞的增殖能力,实现抗肿瘤效应。

2.3.2 抑制侵袭转移与血管生成 大黄素在抑制胰腺癌的侵袭转移及血管生成方面同样发挥着重要作用。胰腺癌细胞的远处转移是导致患者预后极差的关键原因,其中EMT被认为是肿瘤细胞获得迁移与侵袭能力的核心机制。LI等^[58]复制胰腺癌移植瘤模型发现,大黄素干预可显著抑制Twist1转录因子、上皮钙黏蛋白E-cadherin、锌指E-盒结合转录因子1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)等EMT关键分子的表达,抑制裸鼠肝转移。进一步处理SW1990细胞后,发现大黄素可以提高miR-1271水平、抑制SW1990细胞EMT,从而削弱细胞侵袭能力。大黄素不仅可以调控EMT,还可通过抑制血管生成阻断胰腺癌进展,LIN等^[59]发现,大黄素可以抑制SW1990和Panc-1细胞的NF-κB活性,降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-2/9(matrix metalloproteinases-2/9, MMP-2/9)及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)等多种促血管生成因子的表达水平,从而降低肿瘤来源内皮细胞的成管能力,提高吉西他滨(gemcitabine, GEM)对胰腺癌的化疗作用。

2.3.3 逆转化疗耐药与协同增效 针对胰腺癌临床治疗中普遍存在的化疗耐药难题,大黄素展现出多

表3 大黄素在胰腺癌中的作用机制
Table 3 Mechanisms of emodin in pancreatic cancer

作用 Function	作用机制 Mechanism of Action	文献来源 References
Induce apoptosis & cell cycle arrest	Bcl-2↓; Bax↑→Bcl-2/Bax ratio↓→CytC release↑→caspase-3↑→PARP cleavage↑→apoptosis↑; Block key cell cycle checkpoints→proliferation↓	[56-57]
Inhibit invasion & metastasis	Twist1↓; ZEB1↓; E-cadherin↑→EMT inhibition→cell invasion↓; miR-1271↑→EMT inhibition	[58]
Inhibit angiogenesis	NF-κB↓→VEGF↓; MMP-2/9↓; eNOS↓→angiogenesis↓	[59]
Reverse chemoresistance/ synergistic effect	GEM combination→P-glycoprotein inhibition→drug efflux↓; berberine combination→LAMB3↓; EMT inhibition→proliferation & invasion↓	[60-61]

↑: 增加; ↓: 降低; →: 影响或作用。
↑: increase; ↓: decrease; →: effect or influence.

机制逆转耐药与协同增敏的双重价值。TONG等^[60]通过建立 Panc-1/Gem和 MIA-PaCa-2/Gem 耐药细胞株, 联用大黄素与 GEM 处理耐药细胞 48 h 后, 与单用 GEM 组相比, 细胞增殖抑制率从 12% 提升至 68%, 凋亡率升高 2~3 倍, 提示大黄素可以发挥对 GEM 抗肿瘤的协同作用。此外, 该研究发现大黄素还能阻断 P-糖蛋白介导的药物外排功能, 提高 GEM 在细胞内的浓度, 进一步增强对胰腺癌细胞的化疗效应, 提示大黄素在耐药背景下也能发挥协同增效作用。值得注意的是, 大黄素不仅与化疗药具有协同效应, 它与中药提取物小檗碱联合应用也展示出了协同作用。XU 等^[61]在 BxPC-3 和 MIA-PaCa-2 细胞的研究中发现, 大黄素与小檗碱联用可下调层粘连蛋白 β3(laminin subunit beta-3, LAMB3) 表达、抑制 EGFR/丝裂原活化蛋白激酶 1/2(mitogen-activated protein kinase 1/2, ERK1/2)/AKT 信号通路, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭及 EMT, 联合用药可显著增加胰腺癌细胞的凋亡率、抑制细胞的侵袭能力。

大黄素在胰腺癌治疗中表现出多靶点抗肿瘤活性, 既能诱导凋亡、抑制增殖、干预 EMT 和血管生成, 又能通过协同作用增强化疗药的抗肿瘤效果和逆转化疗耐药(表 3)。新近研究更是发现, 药代动力学偶联大黄素和小分子橙皮素可以提高对胰腺癌细胞增殖的抑制作用, 表明通过结构修饰有望形成未来治疗胰腺癌的新型化合物^[62]。新近研究也关注了大黄素与靶向治疗及免疫治疗的协同潜力, 如大黄素联合程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂治疗黑色素瘤、联合程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂治疗肝癌, 均表现出了明显提升 PD-1/PD-L1 抑制剂的抗肿瘤效应^[63-64], 但是它们在胰腺癌是否

具有协同效应目前尚未见报道, 值得进一步研究。

综上所述, 目前研究多集中于常规细胞系和移植瘤模型, 对不同胰腺癌亚型的响应尚未充分评估, 尤其是 KRAS 突变相关胰腺癌, 由于信号通路异常, 其对大黄素的敏感性可能存在差异。因此, 系统评估 KRAS 及其他驱动基因状态对大黄素疗效的影响, 将有助于实现大黄素抗胰腺癌的精准化治疗。未来还可结合患者来源类器官和体内原位模型, 进一步探索大黄素与化疗、放疗及天然化合物联合策略的最优组合, 为临床应用提供坚实的科学依据。

3 大黄素防治胰腺炎症和肿瘤的思考与挑战

3.1 提高生物利用度与剂型优化

大黄素作为一种天然蒽醌类化合物, 尽管在胰腺炎症和抗肿瘤方面展现出广泛的药理活性, 但其生物利用度低依然是影响其未来临床应用的首要挑战。研究表明, 大黄素的口服吸收率低且代谢迅速, 这与其水溶性差、首过效应显著以及肠道菌群代谢等因素密切相关^[15-16,65]。为提高其生物利用度, 学者们探索了多种剂型优化策略, 包括纳米载体(如脂质体、聚合物纳米粒)递送系统、前药修饰(如大黄素琥珀酸乙酯衍生物)以及复合制剂技术^[66-67]。例如, 甘露糖偶联壳聚糖包被的大黄素脂质纳米胶囊能够靶向巨噬细胞实现药物递送与控释, 通过上调 CPT1 激活长链脂肪酸 β-氧化, 重编程脂质代谢, 从而调控巨噬细胞极化状态, 使抗炎 M2 表型比例增加, 抑制促炎 M1 表型, 从而显著抑制急性胰腺炎的炎症反应和减轻组织损伤^[68]。此外, 金属配合物也被应用于大黄素剂型设计, 通过与金属离子联合, 改变其理化性质, 提高大黄素的稳定性和溶解性。有研究发现

合成的大黄素金属配合物,在体外实验中表现出比大黄素单体更好的抗氧化活性和细胞摄取率,为提升大黄素生物利用度提供了新思路^[69]。未来在大黄素抗胰腺炎症和肿瘤研究中需进一步结合药代动力学与制剂学,开发出更具靶向性和稳定性的递送系统,增加大黄素的生物利用度。

3.2 剂量依赖与潜在毒性

大黄素在多类疾病治疗中展现出显著优势与潜在价值。然而,目前的研究多集中于疗效观察,对不同联合药物、剂量、用药周期及其可能引发的肝肾毒性关注不足,比如大黄素存在剂量-时间依赖的双向效应:低剂量、短期使用具有保肝作用,而高剂量或长期使用则可能引发肝毒性^[70]。近期有研究在小鼠和大鼠肝损伤模型中对大黄素的安全范围进行了量化评估,明确了其由保肝转向肝毒的剂量和时间阈值,即当日用量超过45.74 mg/kg或给药时长超过30.41天时,可能由保肝效应转为肝毒性作用,为大黄素的安全用药提供了科学参考^[71]。这一发现虽然为临床使用大黄素提供了参考,然而该研究重点观察了肝毒性,其对肾脏等器官的毒性以及与其他药物联合时的剂量安全范围、给药周期还需深入探讨,以克服大黄素的潜在风险,为其临床广泛应用提供更全面的理论依据。

3.3 深化大黄素的机制研究助力临床转化

目前,大黄素在抗胰腺炎症和抗肿瘤的研究仍主要停留在体外细胞和动物模型阶段。但近年来关于类器官模型、纳米递药系统和联合用药的新进展也为大黄素的临床转化提供了新的思路。基于网络药理学与分子对接的方法已被广泛用于预测大黄素治疗多种疾病的关键靶点^[72-73],然而在大黄素防治胰腺疾病的研究中未见报道。同时,纳米递药系统也被用于助力大黄素治疗胰腺疾病,研究发现,大黄素被负载hUC-MSC-EVs或UiO-66-NH纳米颗粒后,可通过降低血清 α -淀粉酶和脂肪酶水平,显著增强抗炎效果,提高大黄素对AP的治疗作用^[74-75]。未来,在大黄素的研究中还需进一步结合网络预测与递药系统,从靶点筛选、机制验证到药物优化方面进行深入探索,为大黄素用于胰腺疾病的防治提供更多有力参考。

4 结论与展望

大黄素在胰腺疾病防治中展现出多靶点、多通

路的系统性作用,覆盖急性炎症、慢性纤维化及胰腺癌各病程阶段。其作用不仅涉及腺泡细胞保护、抗炎抗氧化和纤维化抑制,还包括诱导肿瘤凋亡、逆转EMT以及克服化疗耐药,体现了对复杂病理状态的整体调控潜力,为天然药物在多阶段胰腺疾病管理中的应用提供了坚实基础。然而,大黄素临床转化仍面临关键挑战,需要克服其生物利用度低、口服吸收受限以及快速代谢等缺点;同时,其长期给药的毒性、安全剂量及器官特异性风险尚缺系统性评价,尤其在化疗或靶向药物联合使用的背景下,其潜在的肝肾毒性、与其他药物的相互作用及给药时序应受到进一步关注^[65,70],为大黄素的临床应用提供理论依据和优化策略。此外,还可利用人工智能与多组学数据整合,预测潜在靶点、优化联合策略,并指导个体化用药,实现精准化干预,有望突破传统天然药物的应用局限,使之成为胰腺炎及胰腺癌多靶点、可控毒性、可联合干预的临床候选药物,为天然药物精准治疗复杂胰腺疾病提供可行路径。

参考文献 (References)

- [1] FU L, LIU S, YANG Y, et al. Reversal of global health inequality in pancreatitis burden from 1990 to 2021: a cross-national GBD 2021 analysis with forecast to 2030 [J]. *Glob Health Med*, 2025, 7(3): 211-25.
- [2] WU S, QIN X, JIN Z, et al. A comprehensive review of IgG4-related pancreatitis: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1590902.
- [3] SZELIGA J, JAGIELSKI M, SOBOCKI J, et al. Diagnostic and therapeutic management of severe acute pancreatitis. Evidence based medicine (EBM) clinical practice guidelines [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2025: 1-29.
- [4] TŁUSTOCHOWICZ K, KRAJEWSKA A, KOWALIK A, et al. Treatment strategies for chronic pancreatitis (CP) [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(3): 311.
- [5] LAI E C H, UNG A K Y. Update on management of pancreatic cancer: a literature review [J]. *Chin Clin Oncol*, 2024, 13(3): 41.
- [6] XING J, DONG B, LI Z, et al. Structure and biological activities of emodin derivatives: an overview [J]. *ChemistrySelect*, 2025, 10(20): e2502097.
- [7] ZHENG K, LÜ B, WU L, et al. Protecting effect of emodin in experimental autoimmune encephalomyelitis mice by inhibiting microglia activation and inflammation via Myd88/PI3K/Akt/NF- κ B signalling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9322-44.
- [8] GAO J, LI Y, CHEN J, et al. Emodin ameliorates acute radiation proctitis in mice by regulating AKT/MAPK/NF- κ B/VEGF pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111945.
- [9] HUANG W, ZHOU P, ZOU X, et al. Emodin ameliorates myocardial fibrosis in mice by inactivating the ROS/PI3K/Akt/mTOR axis [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2024, 46(1): 2326022.
- [10] WU L, CAI B, LIU X, et al. Emodin attenuates calcium overload

- and endoplasmic reticulum stress in AR42J rat pancreatic acinar cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 267-72.
- [11] 王彩花, 高志强, 叶斌, 等. 大黄素干预大鼠慢性胰腺炎胰腺纤维化进展的研究[J]. *中华医学杂志*(WANG C H, GAO Z Q, YE B, et al. Emodin interferes with the progression of pancreatic fibrosis in rats with chronic pancreatitis [J]. *National Medical Journal of China*, 2006(36): 2552-5.
- [12] XU C, PASCUAL-SABATER S, FILLAT C, et al. The LAMB3-EGFR signaling pathway mediates synergistic anti-cancer effects of berberine and emodin in Pancreatic cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228: 116509.
- [13] 吴丛宇, 周悦, 上官璐茜, 等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. *中国药科大学学报*(WU C Y, ZHOU Y, SHANGGUAN L X, et al. Research progress on the pharmacological mechanism of emodin [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*), 2023, 54(5): 634-43.
- [14] 谢蓉, 张民权, 李莹, 等. 大黄素药理作用及新剂型研究进展[J]. *中华中医药学刊*(XIE R, ZHANG M Q, LI Y, et al. Research progress on the pharmacological effects and new dosage forms of emodin [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*), 2023, 41(12): 120-5.
- [15] SEMWAL R B, SEMWAL D K, COMBRINCK S, et al. Emodin: a natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities [J]. *Phytochemistry*, 2021, 190: 112854.
- [16] CUI Y, CHEN L J, HUANG T, et al. The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 425-35.
- [17] ZHANG S, WANG R, SUN M, et al. Identification and characterization of glycosyltransferases involved in emodin-type anthraquinone glycosylation in *Rheum palmatum* [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(25): 15733-40.
- [18] DING Z, DA H H, OSAMA A, et al. Emodin ameliorates antioxidant capacity and exerts neuroprotective effect via PKM2-mediated Nrf2 transactivation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 160: 112790.
- [19] HASSAN H M, HAMDAN A M, Alattar A, et al. Evaluating anticancer activity of emodin by enhancing antioxidant activities and affecting PKC/ADAMTS4 pathway in thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma in rats [J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2365590.
- [20] LIU Y, JI T, JIANG H, et al. Emodin alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury through antioxidant stress, anti-inflammatory responses and anti-apoptosis effects via Akt-mediated HO-1 upregulation [J]. *J Inflamm*, 2024, 21(1): 25.
- [21] HUANG W, ZHOU P, ZOU X, et al. Emodin ameliorates myocardial fibrosis in mice by inactivating the ROS/PI3K/Akt/mTOR axis [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2024, 46(1): 2326022.
- [22] JIN Y, WANG C, FENG K, et al. Emodin inhibits benzdine-enhanced survival and migration of upper urinary tract urothelial carcinoma cells by targeting the PKA/COX2 signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(5): 103.
- [23] 刘国旗, 李程程, 刘声菊, 等. 大黄素调控组蛋白乙酰化促进HpG2肝癌细胞焦亡及凋亡的发生[J]. *天津医药*(LIU G Q, LI C C, LIU S J, et al. Emodin regulates histone acetylation to promote pyroptosis and apoptosis of HpG2 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Tianjin Medical Journal*), 2024, 52(1): 56-60.
- [24] HAOSHANG, JIA X, LIU H, et al. A comprehensive review of emodin in fibrosis treatment [J]. *Fitoterapia*, 2023, 165: 105358.
- [25] 王东鹏. 制何首乌中非大黄素蒽醌类成分对大黄素体内药代动力学的影响[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.
- [26] LYU S, LIU S, GUO X, et al. hP-MSCs attenuate severe acute pancreatitis in mice via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated acinar cell pyroptosis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(5/6): 920-33.
- [27] AN Y, TU Z, WANG A, et al. Qingyi decoction and its active ingredients ameliorate acute pancreatitis by regulating acinar cells and macrophages via NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 pathways [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156424.
- [28] ZHANG H, WANG Z, LI J, et al. Inhibition of MMP9 ameliorates neutrophil extracellular traps-mediated necroptosis through regulation of impaired autophagy in severe acute pancreatitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115109.
- [29] XIANG H, TAO X, XIA S, et al. Emodin alleviates sodium taurocholate-induced pancreatic acinar cell injury via microRNA-30a-5p-mediated inhibition of high-temperature requirement A/transforming growth factor beta 1 inflammatory signaling [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1488.
- [30] WEN X, HE B, TANG X, et al. Emodin inhibits the progression of acute pancreatitis via regulation of lncRNA TUG1 and exosomal lncRNA TUG1 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 785.
- [31] TAO J, ZHANG Y, HUANG Y, et al. The role of iron and ferroptosis in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *J Histotechnol*, 2023, 46(4): 184-93.
- [32] ZHU H, SUN H, ZHOU X, et al. S100A11 promotes acute pancreatitis by upregulating acinar cell ferroptosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025(1): 6971024.
- [33] SHEN G, WEN H, LI H, et al. Emodin protects against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by activating Nrf2/HO-1/GPX4 signal and inhibiting ferroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 57.
- [34] XIA S, NI Y, ZHOU Q, et al. Emodin attenuates severe acute pancreatitis via antioxidant and anti-inflammatory activity [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2129-38.
- [35] LIU X, HUANG X, HUANG X, et al. Emodin-enhanced hUC-MSC extracellular vesicles alleviate acute pancreatitis by targeting inflammation and pyroptosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 434.
- [36] JAKKAMPUDI A, JANGALA R, REDDY B R, et al. NF- κ B in acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pancreatolgy*, 2016, 16(4): 477-88.
- [37] YAO W Y, ZHOU Y F, QIAN A H, et al. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor- κ B activation resulting in antioxidation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1416-20.
- [38] GAO Z, SUI J, FAN R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting nlpr3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1971-82.
- [39] HU Q, YAO J, WU X, et al. Emodin attenuates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by suppressing pancreatic exosome-mediated alveolar macrophage activation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3986-03.
- [40] LIU Q, ZHU X, GUO S. From pancreas to lungs: the role of immune cells in severe acute pancreatitis and acute lung injury [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(7): e1351.

- [41] GE P, LUO Y, OKOYE C S, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110770.
- [42] YANG Q, LUO Y, GE P, et al. Emodin ameliorates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury in rats by modulating exosome-specific miRNA expression profiles [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 6743-61.
- [43] CHEN Z, DONG X, SONG Y, et al. Emodin: an alveolar macrophage protector in acute pancreatitis induced lung injury [A]. Int J Med Sci, 2025.22(9): 2075-87
- [44] KONG F, PAN Y, WU D. Activation and regulation of pancreatic stellate cells in chronic pancreatic fibrosis: a potential therapeutic approach for chronic pancreatitis [J]. Biomedicines, 2024, 12(1): 108.
- [45] WANG D, HAN S, LÜ G, et al. Pancreatic acinar cells-derived sphingosine-1-phosphate contributes to fibrosis of chronic pancreatitis via inducing autophagy and activation of pancreatic stellate cells [J]. Gastroenterology, 2023, 165(6): 1488-504.e20.
- [46] GUO H L, LIANG X S, ZENG X P, et al. Pirfenidone alleviates chronic pancreatitis via suppressing the activation of pancreatic stellate cells and the M1 polarization of macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130: 111691.
- [47] BANSOD S, ASLAM SAIFI M, KHURANA A, et al. Nimbolide abrogates cerulein-induced chronic pancreatitis by modulating β -catenin/Smad in a sirtuin-dependent way [J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104756.
- [48] WANG C H, GAO Z Q, YE B, et al. Effect of emodin on pancreatic fibrosis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(3): 378.
- [49] 叶斌, 何伟莉, 陈利坚, 等. 大黄素在大鼠慢性胰腺炎模型中对胆汁的作用[J]. 中华中医药学刊(YE B, HE W L, CHEN L J, et al. Effect of emodin on bile in a rat model of chronic pancreatitis [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine), 2010, 28(2): 366-7.
- [50] CHOI J W, SHIN J Y, ZHOU Z, et al. Stem bark of Fraxinus rhynchophylla ameliorates the severity of pancreatic fibrosis by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. J Invest Med, 2022, 70(5): 1285-92.
- [51] 许小凡, 姜婷婷, 刘芳, 等. 大柴胡汤调控TGF- β /Smad信号通路对DBTC联合乙醇诱发小鼠胰腺纤维化的防治作用[J]. 中国应用生理学杂志(XU X F, JIANG T T, LIU F, et al. Preventive and therapeutic effect of Dachaihu Decoction on pancreatic fibrosis induced by DBTC combined with ethanol in mice via regulating TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Chinese Journal of Applied Physiology), 2016, 32 (5): 444-8,482.
- [52] 王彩花, 高志强, 叶斌, 等. 大黄素干预大鼠胰腺纤维化过程中TGF- β 1的动态研究[J]. 浙江医学(WANG C H, GAO Z Q, YE B, et al. Dynamic study of TGF- β 1 in emodin intervening pancreatic fibrosis in rats [J]. Zhejiang Medical Journal), 2007,39(9): 922-3, 927.
- [53] STOOP T F, JAVED A A, OBA A, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182-202.
- [54] HALBROOK C J, LYSSIOTIS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges [J]. Cell, 2023, 186(8): 1729-54.
- [55] FRIEND C, PARAJULI P, RAZZAQUE M S, et al. Deciphering epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer [J]. Adv Cancer Res, 2023, 159: 37-73.
- [56] CHEN H, WEI W, GUO Y, et al. Enhanced effect of gemcitabine by emodin against pancreatic cancer in vivo via cytochrome C-regulated apoptosis [J]. Oncol Rep, 2011,25(5): 1253-61.
- [57] CAI J, RAZZAK A, HERING J, et al. Feasibility evaluation of emodin (rhubarb extract) as an inhibitor of pancreatic cancer cell proliferation *in vitro* [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008, 32(2): 190-6.
- [58] LI N, WANG C, ZHANG P, et al. Emodin inhibits pancreatic cancer EMT and invasion by up-regulating microRNA-1271 [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 3366-74.
- [59] 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.
- [60] TONG H, 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: 9839-48.
- [61] XU C, PASCUAL-SABATER S, FILLAT C, et al. The LAMB3-EGFR signaling pathway mediates synergistic anti-cancer effects of berberine and emodin in Pancreatic cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 228: 116509.
- [62] KAVIYAPRABHA R, MIJI T V, SREELAKSHMI P S, et al. Unveiling the potential role of hesperetin and emodin as a combination therapy to inhibit the pancreatic cancer progression against the C-Met gene [J]. Protein Pept Lett, 2025, 32(4): 280-98.
- [63] SHEN M, HAN X, LI X, et al. Polysialic-emodin self-assembled nanoparticles synergize with PD-1 inhibitors to enhance tumor immunotherapy [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 163: 115248.
- [64] YANG X, CHEN W, SUN H, et al. Emodin promotes GSK-3 β -mediated PD-L1 proteasomal degradation and enhances anti-tumor immunity in hepatocellular carcinoma [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 126.
- [65] DONG X, FU J, YIN X, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. Phytother Res, 2016, 30(8): 1207-18.
- [66] AI Z, LIU B, CHEN J, et al. Advances in nano drug delivery systems for enhanced efficacy of emodin in cancer therapy [J]. Int J Pharm X, 2024, 9: 100314.
- [67] ŞEKER KARATOPRAK G, KÜPELİ AKKOL E, YÜCEL Ç, et al. Advances in understanding the role of aloe emodin and targeted drug delivery systems in cancer [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 7928200.
- [68] SONG H, ZHANG J, LOU N, et al. Emodin nanocapsules inhibit acute pancreatitis by regulating lipid metabolic reprogramming in macrophage polarization [J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155763.
- [69] 刘美艳, 潘晓丽, 李学波, 等. 芦荟大黄素金属配合物的抗氧化活性研究[J]. 四川大学学报(医学版)(LIU M Y, PAN X L, LI X B, et al. Study on the antioxidant activity of aloe-emodin metal complexes [J]. Journal of Sichuan University, Medical Science Edition), 2021, 52(2): 241-7.
- [70] RUAN L, JIANG L, ZHAO W, et al. Hepatotoxicity or hepatoprotection of emodin? Two sides of the same coin by ^1H -NMR metabolomics profiling [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 431: 115734.
- [71] HU S, GUO X, TU L, et al. The efficacy and toxicity equilibrium

- of emodin for liver injury: a bidirectional meta-analysis and machine learning [J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156650.
- [72] 张素方, 李海霞, 刘清清, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨大黄素治疗乳腺癌合并高脂血症的作用机制[J]. *中医肿瘤学杂志*(ZHANG S F, LI H X, LIU Q Q, et al. Exploring the mechanism of emodin in treating breast cancer complicated with hyperlipidemia based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine Oncology*), 2024, 6(2): 49-57,67.
- [73] 张婷, 房卫华, 张珊珊. 基于网络药理学和实验验证探究大黄素调控肝糖异生的作用机制[J]. *中医学报*(ZHANG T, FANG W H, ZHANG S S. Exploring the mechanism of emodin regulating hepatic gluconeogenesis based on network pharmacology and experimental verification [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*), 2024: 1-10.
- [74] YANG L, LIU X, YANG J, et al. Biomimetic delivery of emodin via macrophage membrane-coated UiO-66-NH₂ nanoparticles for acute pancreatitis treatment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 702: 149649.
- [75] LIU X, HUANG X, HUANG X, et al. Emodin-enhanced hUC-MSC extracellular vesicles alleviate acute pancreatitis by targeting inflammation and pyroptosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 434.