

藤黄酸在胰腺癌中的实验机制研究与临床应用进展

王 涛, 孙哲轩, 曹学峰*

滨州医学院附属医院肝胆外科, 山东 滨州

收稿日期: 2025年8月9日; 录用日期: 2025年9月2日; 发布日期: 2025年9月12日

摘 要

藤黄酸(GA)是一种具有多戊二烯化氧杂蒽酮结构的天然化合物, 来源于东南亚发现的莫氏藤黄树, 表现出广泛的生物活性, 通过调控细胞凋亡、调控细胞周期、调控自噬、调控细胞焦亡和铁死亡以及抑制血管生成从而发挥抗肿瘤、抗菌和抗增殖的生物学作用, 在抗肿瘤领域得到广泛的研究。胰腺癌(PC)是一种高度恶性的胃肠道肿瘤, 其发病率逐年上升, 由于患者在早期阶段无明显临床症状, 因此早期诊断困难, 该病在早期往往被误诊或延迟诊断。而且由于胰腺癌细胞具有高度的侵袭性, 容易通过血液和淋巴系统发生远距离转移, 所以患者在诊断时已经有肝、腹膜等器官的转移, 导致治疗选择受到极大限制。现有的治疗方法包括手术、化疗、放疗等, 但由于该肿瘤对常规治疗的反应较差, 且耐药性强, 导致其治疗效果有限。即使经过治疗, 患者的预后通常较差, 5年生存率仍低于5%。因此, 胰腺癌被认为是最具挑战性的恶性肿瘤之一, 因此急需寻找新的早期诊断方法和更有效的治疗策略。当前的研究表明, 藤黄酸对胰腺癌展现出很好的抑制率, 联合用药可增强治疗效果。本文通过对藤黄酸在胰腺癌中的实验机制研究与当前的临床应用进行综述, 为其在未来投入到临床治疗胰腺癌中提供参考。

关键词

藤黄酸, 胰腺癌, 多戊二烯化氧杂蒽酮结构, 抗肿瘤药物

Research Advances on the Experimental Mechanisms and Clinical Applications of Gambogic Acid in Pancreatic Cancer

Tao Wang, Zhexuan Sun, Xuefeng Cao*

Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: Aug. 9th, 2025; accepted: Sep. 2nd, 2025; published: Sep. 12th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王涛, 孙哲轩, 曹学峰. 藤黄酸在胰腺癌中的实验机制研究与临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 653-662. DOI: 10.12677/acm.2025.1592539

Abstract

Gambogic acid (GA) is a natural compound with a polyprenylated benzophenone structure, derived from the *Garcinia morella* tree, which is found in Southeast Asia. It exhibits a broad range of biological activities, including regulation of apoptosis, cell cycle, autophagy, pyroptosis, and ferroptosis, as well as inhibition of angiogenesis. These properties contribute to its anti-tumor, anti-bacterial, and anti-proliferative effects, making it a subject of extensive research in cancer treatment. Pancreatic cancer (PC) is a highly malignant gastrointestinal tumor with an increasing incidence rate. Due to the lack of obvious clinical symptoms in the early stages, early diagnosis is challenging, and the disease is often misdiagnosed or diagnosed late. Furthermore, pancreatic cancer cells are highly invasive, easily spreading through the bloodstream and lymphatic system, leading to distant metastasis, such as in the liver and peritoneum, by the time of diagnosis. This significantly limits treatment options. Current therapies, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy, have limited efficacy because the tumor exhibits poor response to conventional treatments and develops resistance rapidly. Even with treatment, the prognosis remains poor, with a five-year survival rate of less than 5%. As such, pancreatic cancer remains one of the most challenging malignancies, underscoring the urgent need for new diagnostic methods and more effective treatment strategies. Recent studies suggest that gambogic acid has shown promising anti-cancer effects against pancreatic cancer, with combination therapies enhancing its therapeutic potential. This review summarizes the experimental mechanisms of gambogic acid in pancreatic cancer and its current clinical applications, providing valuable insights for its future use in clinical treatment of pancreatic cancer.

Keywords

Gambogic Acid, Pancreatic Cancer, Polyprenylated Xanthone Structure, Antitumor Drugs

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤类型之一,也是癌症相关死亡的第四大病因,其致死率居高不下[1]-[7]。目前,胰腺癌的临床治疗主要包括手术、化疗和放疗三部分[8]-[10]。手术治疗通常是唯一可能治愈胰腺癌的途径,但由于多数患者在确诊时已经出现远处转移或局部浸润,手术治疗受到极大限制[11]-[13]。由于胰腺癌细胞的高度异质性和对当前化疗药物的耐药性,化疗效果往往有限。然而由于胰腺位于消化道深部,这又极大地限制了放疗在胰腺癌患者中的应用[14]-[16]。因此,寻找新的能有效抑制胰腺癌细胞的药物显得至关重要,可为患者提供更多的治疗选择和更好的生存前景。

藤黄酸(Gambogic acid, GA)是一种自然界中天然存在的异戊二烯化氧杂蒽酮类物质(图 1),可以由黄藤树(*Garcinia morella*)分泌的树脂中提取。研究表明,藤黄酸具有多种不同的生物学活性,包括诱导肿瘤细胞的凋亡、调节自噬过程、抑制细胞周期的进程,以及抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力。此外,藤黄酸还表现出抑制血管生成的作用,这些功能对于抑制肿瘤的生长和转移至关重要。已有多项研究证实,藤黄酸能够有效抑制胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、骨肉瘤等多种肿瘤细胞的增殖,展现出其广泛的抗肿瘤潜力[17]-[21]。随着对藤黄酸生物学特性和机制的深入研究,越来越多的证据表明,该化合物不仅能直接抑制肿瘤细胞的生长,还能调节肿瘤微环境,改善肿瘤对化疗和放疗的耐药性。当前的研究还

显示, 中药通过与常规治疗药物的联合应用, 可以显著提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 进而增强治疗效果。尤其是在化疗过程中, 中药还能够有效预防或减轻化疗带来的副作用, 从而改善癌症患者的生活质量和生存期。藤黄酸作为一种具有多重生物学效应的天然化合物, 现在的研究表明, 其在胰腺癌的治疗中展现出巨大的潜力。藤黄酸通过调节细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和迁移, 以及抑制新生血管的形成, 能够有效抑制肿瘤的进展。因此, 将藤黄酸应用于胰腺癌的临床治疗, 既具有广阔的应用前景, 也为胰腺癌的个体化治疗和联合治疗策略提供了新的思路和潜力。此外, 藤黄酸的低毒性和广谱的抗肿瘤作用使其成为一个理想的候选药物, 能够与现有的化疗药物、靶向药物和免疫疗法相结合, 从而进一步增强治疗效果。随着对藤黄酸作用机制的深入了解及其临床前和临床试验的逐步推进, 藤黄酸在肿瘤治疗中的应用前景将会更加广阔, 尤其在提高胰腺癌等难治性癌症的治疗效果和患者生存质量方面, 具有重要的临床价值。

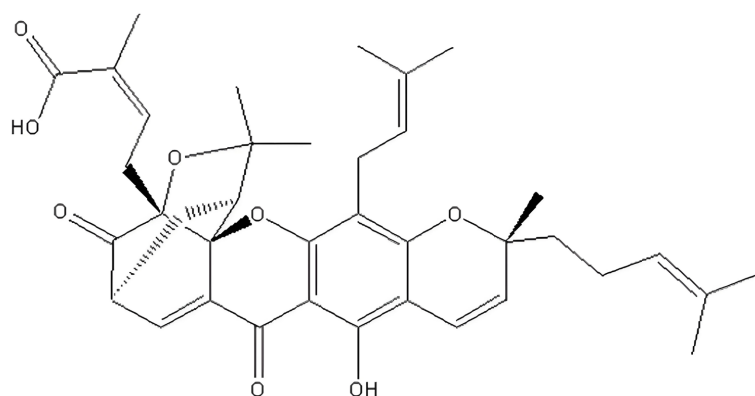


Figure 1. Structure of gambogic acid

图 1. 藤黄酸的结构

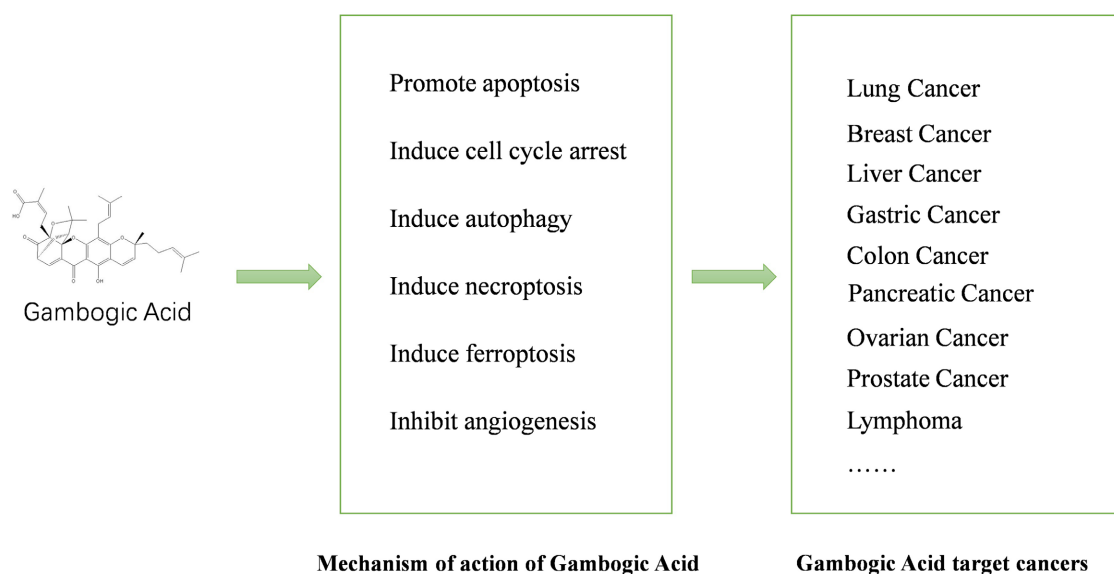
2. 藤黄酸在胰腺癌中的分子作用机制

藤黄酸(GA, C₃₈H₄₄O₈, 分子量: 628.75, 图 1)是从黄藤树(*Garcinia hanburyi*)提取的一种主要活性成分, 属于一种带有多戊二烯化氧杂蒽酮的物质。研究表明, 藤黄酸已在传统中医中使用了数百年, 且具有多种生物学活性, 包括抗炎、抗氧化、抗病毒和抗感染作用, 尤其是在近年来的抗癌领域[22]。

根据活性关系研究, 藤黄酸中 α,β -不饱和酮基团的 9, 10 碳双键在其生物活性中起着重要作用, 并且可以对 6-羟基和 3-羧基进行各种修饰。活性化合物中的亲电 α,β -不饱和羰基能够与蛋白质的巯基特异性反应。在之前的研究中, 藤黄酸通过修饰 IKK β 的 179Cys, 抑制 NF- κ B 激活, 从而通过降低 COX-2、TNF α 和 iNOS 的表达发挥抗炎作用[23]-[25]。

当前对于藤黄酸(GA)在肿瘤治疗中的作用机制的研究表明, 藤黄酸通过多种途径发挥其抗肿瘤作用。首先, 藤黄酸能够促进肿瘤细胞凋亡, 即通过激活细胞内的凋亡信号通路, 诱导肿瘤细胞程序性死亡, 这一过程对于肿瘤的控制至关重要。其次, 藤黄酸能够促进肿瘤细胞周期停滞, 通过抑制细胞周期的进程, 阻止肿瘤细胞从一个阶段进入下一个阶段, 从而减少细胞的增殖速度, 这有助于抑制肿瘤的生长。第三, 藤黄酸还被发现能促进自噬, 通过这种细胞内降解机制, 能够去除损伤或不再需要的细胞成分, 帮助肿瘤细胞在不利条件下存活, 同时也能抑制肿瘤细胞的扩增和转移。除了自噬外, 藤黄酸还能够诱导肿瘤细胞焦亡这一新型的细胞死亡方式, 通过特定的分子机制摧毁癌细胞, 进一步增强其抗肿瘤效果。已有研究显示, 藤黄酸能够通过膜打孔蛋白 gasdermin 依赖的途径诱导多种肿瘤细胞(如卵巢癌、结直肠癌等)的细胞焦亡, 起到抑制肿瘤的作用[25] [26]。同时, 藤黄酸也能够通过增加肿瘤细胞内铁的积累并

引发氧化应激, 诱导铁死亡, 从而导致肿瘤细胞死亡。Qian 等人报道了藤黄酸能够通过 miRNA1291-FOXA2 的途径, 诱导胃癌细胞铁死亡, 从而抑制胃癌细胞活性[27]。Wang 等人也发现, 藤黄酸能够通过人 GTP 环化水解酶 1 (GTP cyclolytic enzyme 1, GCH1)介导的铁死亡, 抑制非小细胞肺癌的恶性进展[28]。除此之外, 藤黄酸还具有抑制血管生成的作用, 而血管生成则是肿瘤细胞生长和转移的关键因素之一, 通过抑制血管生成, 藤黄酸能够有效减少肿瘤的营养供应, 从而抑制其生长和扩散。通过多重作用机制, 藤黄酸在胰腺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、淋巴瘤等多种恶性肿瘤的治疗中展现了显著的抑制作用(图 2)。这些研究表明藤黄酸不仅能通过多条信号通路抑制肿瘤的发生与发展, 还可能成为一种潜在的多靶点抗肿瘤药物, 为癌症治疗提供了新的思路 and 方向[29]-[40]。



这一关键性问题,许多研究首先集中在药物输送的开发上。例如,Wang C等人通过机械吸收聚合技术,将藤黄酸与胶体悬浮液偶联,构建了一种载有藤黄酸的胶体悬浮液。该系统能够有效地递送藤黄酸至胰腺癌细胞,通过促进胰腺癌细胞的凋亡,从而发挥抑癌作用。这项研究表明,通过优化药物输送系统,藤黄酸的抗肿瘤作用得到了有效发挥[44]。类似地,Saeed LM团队也将目光定位到了药物设计上去,不同的是,他们探索了藤黄酸与石墨烯和单壁碳纳米管的结合,他们在体外实验中发现,结合这些纳米材料后,藤黄酸能够更有效地被递送至胰腺癌细胞,并通过诱导线粒体膜去极化进一步增强其抗癌效果。虽然这些研究展示了藤黄酸在药物递送系统中的潜力,但它们并未深入探讨藤黄酸进入到胰腺癌细胞后抑制肿瘤增殖、迁移的具体的分子机制[45]。以上团队的研究均侧重于藤黄酸的药物输送的研究,虽然发现了藤黄酸可通过促进凋亡或线粒体膜去极化从而发挥其抗癌作用,但对其中的具体机制并未研究。相比之下,Xia G等人开展了更为深入的研究,深入探讨了藤黄酸在胰腺癌中的抗癌机制。他们的研究发现藤黄酸能够通过诱导S期细胞周期停滞和凋亡,显著抑制胰腺癌细胞系的生长。更为重要的是,Xia G团队进一步揭示了藤黄酸联合化疗药物吉西他滨的协同作用,发现藤黄酸能够使吉西他滨诱导的细胞凋亡过程更加敏感。关键的分子机制在于,藤黄酸通过降低核糖核苷酸还原酶亚基-M2(RRM2)的表达,抑制细胞外信号调节激酶(ERK)/E2F1信号通路,从而增强吉西他滨的抗癌效果。这一研究为藤黄酸在胰腺癌治疗中的应用提供了更明确的分子机制支持,并为其临床应用提供了理论依据[46]。令人感到惋惜的是,虽然接下来的数年内,仍然有研究人员关注到藤黄酸在胰腺癌中发挥作用的机制研究上,如Youns M团队和Wang H团队,但是他们的实验均十分浅显,难以解释藤黄酸在胰腺癌中发挥抗癌作用的具体机制。例如,Youns M团队同样将目光放到了藤黄酸发挥抗胰腺癌的机制的研究,但是他们的发现仅发现藤黄酸能够促进胰腺癌细胞的凋亡,但其具体机制仍未被深入探讨。他们观察到藤黄酸通过上调DDIT3、DUSP1和DUSP5,及下调ALDOA、TOP2A和ATG4B等基因,可能在调节细胞内多种信号通路方面发挥作用,但这些变化的分子机制并未进一步验证[47]。而Wang H团队则虽然发现藤黄酸可以诱导自噬过程,并指出其可能对胰腺癌细胞的生长和存活产生影响,但藤黄酸如何调控自噬机制并未进行研究,这极大地削弱了其研究的说服力[48]。

综上所述,虽然在克服藤黄酸的水溶性差和生物利用度低的问题,通过更为精确的药物递送系统和进一步的机制研究,藤黄酸在胰腺癌及其他恶性肿瘤的临床应用有了很大的潜力,然而,藤黄酸在胰腺癌的治疗中表现出显著的抗癌效果,其具体的分子机制仍不完全明了。未来的研究需要更深入地探讨藤黄酸在不同肿瘤类型中的作用机制,尤其是其与化疗药物的联用效果及分子靶点,以期为临床治疗提供更加有效的治疗方案。

4. 临床前联合用药与临床研究进展

尽管当前的基础研究已经表明藤黄酸在体外实验中对多种肿瘤细胞具有显著的抑制作用,显示出良好的抗肿瘤潜力,但其临床应用仍面临诸多挑战。藤黄酸的水溶性差和在体内的不稳定性是其主要的限制因素。由于藤黄酸具有较强的疏水性,这使得它在体内的溶解度低,难以有效被吸收,导致其生物利用度较低。此外,藤黄酸分子结构中含有不饱和双键和活性基团,容易发生氧化降解,进而影响其疗效和稳定性,增加了在临床应用中的难度。因此,尽管藤黄酸在体外实验中显示了较强的抗肿瘤效果,但这些药代动力学问题使其尚未能够广泛应用于临床治疗[49]-[53]。然而,近期的一项IIa期临床研究为藤黄酸的临床应用提供了希望。Chi Y团队对未接受任何有效常规治疗或对现有常规治疗无反应的晚期或转移性癌症患者进行了临床实验,患者被随机分配为两组,接受不同方案的藤黄酸注射。在实验中,A组患者在2周周期内的第1天至第5天接受静脉注射藤黄酸,B组患者则每隔一天接受一次注射藤黄酸。实验结果显示,A组的疾病控制率(DCR)为76.2%,B组为61.5%,并且P值为0.0456,表明藤黄酸对肿

瘤有一定的疗效,且具有良好的安全性[54]。尽管如此,这项研究的规模较小,且仅为 IIa 期临床试验,进一步的临床验证和大规模的多中心研究仍然是必需的。值得注意的是,尽管这项初步的临床研究表明藤黄酸具有一定的抗肿瘤活性,且在体内实验证明了其安全性,但由于藤黄酸本身的水溶性低、在体内不稳定以及药代动力学特性差等问题,临床应用的推广仍然受到较大限制。为了进一步验证藤黄酸在临床中的疗效,亟需通过药物递送系统的优化,或者进行分子结构的改造,以克服这些药代动力学难题。例如,通过纳米载体技术、共聚物载体技术和化学修饰等方法来提高藤黄酸的水溶性、生物利用度、稳定性及靶向性。具体来说,首先,纳米载体技术是一种常用的解决方案。通过使用脂质体、聚合物纳米颗粒和纳米乳剂等载体,藤黄酸能够被包裹或负载,从而提高其溶解度和稳定性。脂质体能将藤黄酸包裹在其脂质双层中,减少其对正常细胞的毒性,聚合物纳米颗粒如 PLGA (聚乳酸-羟基乙酸共聚物)则有助于控制药物的释放,延长药物在体内的半衰期。纳米乳剂通过减少药物颗粒的大小,提高其表面积,也能有效增强藤黄酸的水溶性和生物利用度。其次,共聚物载体技术也为藤黄酸的改善提供了重要途径。使用如 PEG-PLGA 等共聚物能够增加藤黄酸的血液循环时间,减少免疫系统的识别,提升药物的稳定性和生物相容性。PEG 修饰后的纳米颗粒能够降低蛋白质的吸附,避免药物过早被清除,从而提高其体内有效浓度。此外,化学修饰是提高藤黄酸水溶性、脂溶性以及稳定性的一种有效方法。例如,糖基化修饰能够显著改善藤黄酸的水溶性,脂肪酸酯化则增强其脂溶性并提高药物的膜穿透性。氨基修饰同样能改善其水溶性,使其更易于吸收。综合运用这些技术能够有效解决藤黄酸在体内的药代动力学问题,提高其生物利用度、稳定性和靶向性,为其临床应用奠定了基础。通过进一步优化这些技术,藤黄酸有望成为一种有效的抗肿瘤药物,开辟新的癌症治疗路径。都是目前研究的重点方向。

因此,虽然藤黄酸在基础研究中展现了广泛的抗肿瘤作用,其临床应用仍处于早期阶段,未来能否实现其在癌症治疗中的广泛应用,取决于如何有效解决其水溶性差、稳定性差和药代动力学特性差等问题,提升其在体内的有效性和安全性。这些问题的解决将为藤黄酸的临床应用开辟新的前景,尤其是在治疗晚期或转移性癌症方面。

5. 结论

藤黄酸(Gambogic acid, GA)作为一种天然的树脂成分,主要来源于藤黄属植物(*Garcinia hanburyi*)。近年来,随着对其抗肿瘤特性研究的深入,藤黄酸在癌症治疗领域展现了巨大的潜力。其抗氧化、抗炎、抗菌以及抗肿瘤的多重生物活性使得藤黄酸成为了癌症治疗研究的重点。特别是在胰腺癌这一恶性肿瘤的治疗中,藤黄酸显示出了显著的抑制作用。胰腺癌因其早期症状不明显、进展迅速且高转移性而被认为是临床治疗最为棘手的肿瘤之一。尽管放疗和化疗是治疗胰腺癌的主要手段,但因其疗效有限且副作用较大,患者的生存率仍然较低。因此,探索新的抗癌药物显得尤为重要。由于中药成分在癌症治疗上的巨大优势,所以研究中药成分在胰腺癌中的作用及其机制显得尤为重要。

藤黄酸对胰腺癌的抗肿瘤作用机制涉及多种生物学过程。研究表明,藤黄酸能够通过多种途径抑制胰腺癌细胞的增殖和转移。首先,藤黄酸能够诱导肿瘤细胞凋亡,激活细胞内的凋亡通路,从而阻止肿瘤细胞的生长。此外,藤黄酸还通过调控细胞周期,尤其是诱导 S 期细胞周期停滞,进一步抑制癌细胞的增殖。更为重要的是,藤黄酸还能通过影响肿瘤细胞的自噬、焦亡和铁死亡等途径,进一步增强其抗肿瘤作用。这些机制表明藤黄酸不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,还能够通过改变肿瘤细胞内的微环境来抑制肿瘤的生长与转移。

然而,藤黄酸的临床应用仍面临不少挑战,尤其是其水溶性差、稳定性差以及药代动力学特性较差等问题,严重影响了其在体内的效果。藤黄酸的低水溶性使得其在体内的吸收效率较低,导致其生物利用度不高。此外,藤黄酸在体内容易发生降解和氧化反应,导致其药效无法持续。因此,科学家们正在

积极研究如何通过纳米技术、共聚物载体或化学修饰等方法提高藤黄酸的水溶性、稳定性及生物利用度，以期克服这些瓶颈。

虽然藤黄酸在体外实验中表现出良好的抗肿瘤效果，但其在临床治疗中的应用仍处于初步阶段。目前的一些临床研究表明，藤黄酸在治疗晚期或转移性癌症患者时具有较好的安全性和一定的疗效。例如，一项 IIa 期临床研究显示，藤黄酸能够显著提高疾病控制率，且未发现严重的副作用。然而，如何克服藤黄酸的药代动力学问题，以及如何将其有效传递到肿瘤部位仍然是未来研究的关键。因此，藤黄酸的临床应用需要进一步的研究和优化，尤其是在药物递送系统和药物组合治疗方面。

在癌症治疗的整体框架中，中药成分作为一种重要的辅助治疗手段，其优势日益被认同。中药不仅可以提高肿瘤细胞对常规治疗药物的敏感性，还能减轻化疗过程中的副作用，改善患者的生活质量。因此，将藤黄酸与化疗药物或免疫治疗药物联合使用，可能会有效增强抗肿瘤效果，并减轻化疗带来的不良反应。通过对藤黄酸的进一步研究，未来可能实现其在临床治疗中的广泛应用，尤其是在胰腺癌等难治性癌症的治疗中，为患者带来更多的治疗选择。

总之，藤黄酸作为一种天然的抗肿瘤化合物，具有广阔的应用前景。尽管其临床应用面临一定的挑战，但随着纳米药物载体技术和药代动力学研究的不断进展，藤黄酸有望克服当前的限制，成为抗癌治疗领域的重要药物。未来，藤黄酸的进一步研究不仅可能为肿瘤患者提供新的治疗选择，还可能在提高化疗效果、延长患者生存期和改善生活质量方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [3] Cai, J., Chen, H., Lu, M., Zhang, Y., Lu, B., You, L., et al. (2021) Advances in the Epidemiology of Pancreatic Cancer: Trends, Risk Factors, Screening, and Prognosis. *Cancer Letters*, **520**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.027>
- [4] Ilic, M. and Ilic, I. (2016) Epidemiology of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 9694-9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- [5] Park, W., Chawla, A. and O'Reilly, E.M. (2021) Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*, **326**, 851-862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
- [6] Halbrook, C.J., Lyssiotis, C.A., Pasca di Magliano, M. and Maitra, A. (2023) Pancreatic Cancer: Advances and Challenges. *Cell*, **186**, 1729-1754. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014>
- [7] McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R.C., Jones, C., Coleman, H.G. and McCain, R.S. (2018) Pancreatic Cancer: A Review of Clinical Diagnosis, Epidemiology, Treatment and Outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 4846-4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- [8] Kolbeinnsson, H.M., Chandana, S., Wright, G.P. and Chung, M. (2022) Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *Journal of Investigative Surgery*, **36**, Article ID: 2129884. <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>
- [9] Hu, Z.I. and O'Reilly, E.M. (2023) Therapeutic Developments in Pancreatic Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 7-24. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00840-w>
- [10] Ettrich, T.J. and Seufferlein, T. (2021) Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **22**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00895-4>
- [11] Turner, K.M., Delman, A.M., Kharofa, J.R., Smith, M.T., Choe, K.A., Olowokure, O., et al. (2022) Radiation Therapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Review. *Surgery*, **172**, 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.12.013>
- [12] Neoptolemos, J.P., Kleeff, J., Michl, P., Costello, E., Greenhalf, W. and Palmer, D.H. (2018) Therapeutic Developments in Pancreatic Cancer: Current and Future Perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 333-348. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0005-x>
- [13] Heinrich, S. and Lang, H. (2017) Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *International*

- Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1622. <https://doi.org/10.3390/ijms18081622>
- [14] Gugenheim, J., Crovetto, A. and Petrucciani, N. (2021) Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Updates in Surgery*, **74**, 35-42. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01186-1>
- [15] Springfield, C., Jäger, D., Büchler, M.W., Strobel, O., Hackert, T., Palmer, D.H., *et al.* (2019) Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *La Presse Médicale*, **48**, e159-e174. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.025>
- [16] Yu, K.H. (2024) Advances in Systemic Therapy in Pancreatic Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **38**, 617-627. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2024.03.002>
- [17] Wan, L., Zhang, Q., Wang, S., Gao, Y., Chen, X., Zhao, Y., *et al.* (2019) Gambogic Acid Impairs Tumor Angiogenesis by Targeting YAP/STAT3 Signaling Axis. *Phytotherapy Research*, **33**, 1579-1591. <https://doi.org/10.1002/ptr.6350>
- [18] Su, S.C., Chen, Y.T., Hsieh, Y.H., Yang, W., Su, C., Chiu, W., *et al.* (2022) Gambogic Acid Induces HO-1 Expression and Cell Apoptosis through P38 Signaling in Oral Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Chinese Medicine*, **50**, 1663-1679. <https://doi.org/10.1142/s0192415x22500707>
- [19] Yu, J., Wang, W., Yao, W., Yang, Z., Gao, P., Liu, M., *et al.* (2020) Gambogic Acid Affects ESCC Progression through Regulation of PI3K/AKT/mTOR Signal Pathway. *Journal of Cancer*, **11**, 5568-5577. <https://doi.org/10.7150/jca.41115>
- [20] Hatami, E., Nagesh, P.K.B., Jaggi, M., Chauhan, S.C. and Yallapu, M.M. (2020) Gambogic Acid Potentiates Gemcitabine Induced Anticancer Activity in Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Pharmacology*, **888**, Article ID: 173486. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173486>
- [21] Wu, X., Long, L., Liu, J., Zhang, J., Wu, T., Chen, X., *et al.* (2017) Gambogic Acid Suppresses Inflammation in Rheumatoid Arthritis Rats via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 7112-7118. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7459>
- [22] Liu, Y., Chen, Y., Lin, L. and Li, H. (2020) Gambogic Acid as a Candidate for Cancer Therapy: A Review. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 10385-10399. <https://doi.org/10.2147/ijn.s277645>
- [23] Lyu, S., Zhang, X., Tu, Z., Zhou, H., Ke, X. and Qu, Y. (2022) GPR108 Is Required for Gambogic Acid Inhibiting NF- κ B Signaling in Cancer. *Pharmacological Research*, **182**, Article ID: 106279. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106279>
- [24] Lin, D., Lin, X., He, T. and Xie, G. (2020) Gambogic Acid Inhibits the Progression of Gastric Cancer via circRNA_ASAP2/miR-33a-5p/CDK7 Axis. *Cancer Management and Research*, **12**, 9221-9233. <https://doi.org/10.2147/cmar.s269768>
- [25] Zhang, D., Chen, Y., Sun, Y., Xu, H., Wei, R., Zhou, Y., *et al.* (2025) Gambogic Acid Induces GSDME Dependent Pyroptotic Signaling Pathway via ROS/P53/Mitochondria/Caspase-3 in Ovarian Cancer Cells. *Biochemical Pharmacology*, **232**, Article ID: 116695. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116695>
- [26] Xu, H., Zhang, D., Wei, R., Zhou, Y., Dai, G., Li, J., *et al.* (2022) Gambogic Acid Induces Pyroptosis of Colorectal Cancer Cells through the GSDME-Dependent Pathway and Elicits an Antitumor Immune Response. *Cancers*, **14**, Article No. 5505. <https://doi.org/10.3390/cancers14225505>
- [27] Qian, C., Yang, L., Wang, Y., Wang, Z., Xu, Z., Xu, M., *et al.* (2025) Gambogic Acid Induces Ferroptosis via miR-1291/FOXA2 Axis in Gastric Cancer. *The American Journal of Chinese Medicine*, **53**, 951-971. <https://doi.org/10.1142/s0192415x25500363>
- [28] Wang, M., Liu, J., Yu, W., Shao, J., Bao, Y., Jin, M., *et al.* (2025) Gambogic Acid Suppresses Malignant Progression of Non-Small Cell Lung Cancer via GCH1-Mediated Ferroptosis. *Pharmaceuticals*, **18**, Article No. 374. <https://doi.org/10.3390/ph18030374>
- [29] Li, Y., Liao, W., Huang, W., Liu, F., Ma, L. and Qian, X. (2024) Mechanism of Gambogic Acid Repressing Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer by Regulating Macrophage Polarization via Tumor Cell-Derived Extracellular Vesicle-Shuttled miR-21. *Drug Development Research*, **85**, e22141. <https://doi.org/10.1002/ddr.22141>
- [30] Da, M., Li, S., Yang, R., Jia, Z., Ma, Y., Qi, F., *et al.* (2023) Therapeutic Effect and Metabolic Fingerprinting of Triple-Negative Breast Cancer Cells Following Exposure to a Novel pH-Responsive, Gambogic Acid-Loaded Micelle. *Nanotechnology*, **35**, Article ID: 115101. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ad1448>
- [31] Wang, Q., Wei, J., Wang, C., Zhang, T., Huang, D., Wei, F., *et al.* (2018) Gambogic Acid Reverses Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer by Increasing Intracellular Platinum Levels. *Oncology Letters*, **16**, 2366-2372. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8916>
- [32] Huang, J., Zhu, X., Wu, Y., Han, S., Xie, Y., Yang, S., *et al.* (2021) Combined Effects of Low-Dose Gambogic Acid and NaI^{131} in Drug-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Oncology Letters*, **22**, Article No. 588. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12849>
- [33] Ji, Y., Li, J., Xiao, S., Kwan, H.Y., Bian, Z. and Chu, C. (2023) Optimization of Amino Acid-Based Poly(Ester Urea Urethane) Nanoparticles for the Systemic Delivery of Gambogic Acid for Treating Triple Negative Breast Cancer.

- Biomaterials Science*, **11**, 4370-4384. <https://doi.org/10.1039/d3bm00128h>
- [34] Wang, S., Xu, Y., Li, C., Tao, H., Wang, A., Sun, C., *et al.* (2018) Gambogic Acid Sensitizes Breast Cancer Cells to TRAIL-Induced Apoptosis by Promoting the Crosstalk of Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Signalings. *Food and Chemical Toxicology*, **119**, 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.037>
 - [35] Mei, Y., Xu, J., Li, W., *et al.* (2024) Gambogic Acid Improves Cisplatin Resistance of Bladder Cancer Cells through the Epithelial-Mesenchymal Transition Pathway Mediated by the miR-205-5p/ZEB1 Axis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **54**, 354-362.
 - [36] Li, X., Tang, X., Su, J., Xu, G., Zhao, L. and Qi, Q. (2019) Involvement of E-Cadherin/AMPK/mTOR Axis in Lkb1-Induced Sensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer to Gambogic Acid. *Biochemical Pharmacology*, **169**, Article ID: 113635. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113635>
 - [37] Xia, Z. and Tang, Z. (2021) Network Pharmacology Analysis and Experimental Pharmacology Study Explore the Mechanism of Gambogic Acid against Endometrial Cancer. *ACS Omega*, **6**, 10944-10952. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00696>
 - [38] Wang, Y., Sui, Y. and Tao, Y. (2019) Gambogic Acid Increases the Sensitivity to Paclitaxel in Drug-Resistant Triple-Negative Breast Cancer via the SHH Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 4515-4522. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10697>
 - [39] Xu, X., Liu, K., Jiao, B., Luo, K., Ren, J., Zhang, G., *et al.* (2020) Mucoadhesive Nanoparticles Based on ROS Activated Gambogic Acid Prodrug for Safe and Efficient Intravesical Instillation Chemotherapy of Bladder Cancer. *Journal of Controlled Release*, **324**, 493-504. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.03.028>
 - [40] Lyu, L., Huang, L., Huang, T., Xiang, W., Yuan, J. and Zhang, C. (2018) Cell-Penetrating Peptide Conjugates of Gambogic Acid Enhance the Antitumor Effect on Human Bladder Cancer EJ Cells through ROS-Mediated Apoptosis. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 743-756. <https://doi.org/10.2147/dddt.s161821>
 - [41] Chen, X., Chen, D., Liu, H., Yang, L., Zhang, Y., Bu, L., *et al.* (2022) Local Delivery of Gambogic Acid to Improve Anti-Tumor Immunity against Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Controlled Release*, **351**, 381-393. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.010>
 - [42] Yang, L. and Chen, Y. (2012) New Targets for the Antitumor Activity of Gambogic Acid in Hematologic Malignancies. *Acta Pharmacologica Sinica*, **34**, 191-198. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.163>
 - [43] Huang, H., Chen, D., Li, S., Li, X., Liu, N., Lu, X., *et al.* (2011) Gambogic Acid Enhances Proteasome Inhibitor-Induced Anticancer Activity. *Cancer Letters*, **301**, 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.12.015>
 - [44] Chen, B., Wang, C. and Zhang, H. (2011) Study of the Enhanced Anticancer Efficacy of Gambogic Acid on Capan-1 Pancreatic Cancer Cells When Mediated via Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, **6**, 1929-1935. <https://doi.org/10.2147/ijn.s24707>
 - [45] Saeed, L.M., Mahmood, M., Pyrek, S.J., Fahmi, T., Xu, Y., Mustafa, T., *et al.* (2014) Single-Walled Carbon Nanotube and Graphene Nanodelivery of Gambogic Acid Increases Its Cytotoxicity in Breast and Pancreatic Cancer Cells. *Journal of Applied Toxicology*, **34**, 1188-1199. <https://doi.org/10.1002/jat.3018>
 - [46] Xia, G., Wang, H., Song, Z., Meng, Q., Huang, X. and Huang, X. (2017) Gambogic Acid Sensitizes Gemcitabine Efficacy in Pancreatic Cancer by Reducing the Expression of Ribonucleotide Reductase Subunit-M2 (RRM2). *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0579-0>
 - [47] Youns, M., ElKhoely, A. and Kamel, R. (2018) The Growth Inhibitory Effect of Gambogic Acid on Pancreatic Cancer Cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **391**, 551-560. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1485-5>
 - [48] Wang, H., Zhao, Z., Lei, S., Li, S., Xiang, Z., Wang, X., *et al.* (2019) Gambogic Acid Induces Autophagy and Combines Synergistically with Chloroquine to Suppress Pancreatic Cancer by Increasing the Accumulation of Reactive Oxygen Species. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0705-x>
 - [49] Liu, F., Huang, X., Han, L., Sang, M., Hu, L., Liu, B., *et al.* (2019) Improved Druggability of Gambogic Acid Using Core-Shell Nanoparticles. *Biomaterials Science*, **7**, 1028-1042. <https://doi.org/10.1039/c8bm01154k>
 - [50] Wang, R., Xiao, Y., Zhang, Z., Huang, X., Zhu, W., Ma, X., *et al.* (2024) Simplified Gambogic Acid Prodrug Nanoparticles to Improve Efficiency and Reduce Toxicity for Clinical Translation Potential. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, e2401950. <https://doi.org/10.1002/adhm.202401950>
 - [51] Wang, S., Yang, Y., Wang, Y. and Chen, M. (2015) Gambogic Acid-Loaded pH-Sensitive Mixed Micelles for Overcoming Breast Cancer Resistance. *International Journal of Pharmaceutics*, **495**, 840-848. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.041>
 - [52] Li, Y., Wang, G., Wang, T., Li, C., Zhang, X., Li, J., *et al.* (2023) Pegylated Gambogic Acid Nanoparticles Enable Efficient Renal-Targeted Treatment of Acute Kidney Injury. *Nano Letters*, **23**, 5641-5647. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c01235>

- [53] Zhang, Z., Qian, H., Yang, M., Li, R., Hu, J., Li, L., *et al.* (2017) Gambogic Acid-Loaded Biomimetic Nanoparticles in Colorectal Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, **12**, 1593-1605.
<https://doi.org/10.2147/ijn.s127256>
- [54] Chi, Y., Zhan, X., Yu, H., Xie, G., Wang, Z., Xiao, W., *et al.* (2013) An Open-Labeled, Randomized, Multicenter Phase IIa Study of Gambogic Acid Injection for Advanced Malignant Tumors. *Chinese Medical Journal*, **126**, 1642-1646.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122582>