doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.001

·基础研究·

奥曲肽联合黄芩素抑制胰腺神经内分泌肿瘤细胞增殖和迁移 *

陈挑调[1,2] 柏建安[1,2] 叶木杰[1,2] 严丽军[1,2] 潘佳玲[1,2] 汤琪云[1,2△]

（1 南京医科大学第一附属医院老年消化科 江苏 南京 210029；2 南京医科大学神经内分泌肿瘤研究所 江苏 南京 210029）

摘要 目的：探讨奥曲肽（Octreotide，Oct）联合黄芩素（Baicalein，BE）对胰腺神经内分泌肿瘤（Pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs）的影响。**方法：**用不同浓度的奥曲肽和黄芩素处理 pNENs 来源的 QGP-1 细胞，CCK8 法检测细胞的存活率，以其半抑制浓度（IC50）的比值作为浓度梯度进行联合用药，并用 Compusyn 软件进行联合指数（CI）分析，取细胞毒性效应适中且 CI 值较低的浓度（奥曲肽 150 μmol/L，黄芩素 20 μmol/L）进行表型实验。将 QGP-1 细胞分为四组：对照组、奥曲肽组、黄芩素组、奥曲肽和黄芩素联用组。通过克隆形成实验、EdU 增殖检测、划痕实验、细胞凋亡和周期检测评价四组细胞的增殖、迁移能力以及凋亡和细胞周期的情况。**结果：**药物处理 24 h 后，奥曲肽和黄芩素均能够呈浓度依赖性抑制 QGP-1 细胞增殖（$P<0.05$），奥曲肽的 IC_{50} 为 329.90 μmol/L，黄芩素的 IC_{50} 为 42.86 μmol/L，两者 IC_{50} 的比值约为 7.5:1，联用组细胞活性明显低于单药组（$P<0.05$），且 CI 值随着药物浓度的增加而降低。克隆形成实验和 EdU 增殖检测结果表明，奥曲肽和黄芩素均可抑制 QGP-1 细胞增殖（$P<0.05$），且联用组的克隆形成率和 EdU 阳性细胞百分比均低于单药组（$P<0.05$）。划痕实验结果表明，奥曲肽和黄芩素均可降低 QGP-1 细胞的迁移率（$P<0.05$），且联用组的迁移率低于单药组（$P<0.05$）。细胞凋亡和周期检测结果表明，黄芩素可促进 QGP-1 细胞的凋亡（$P<0.05$），并使 QGP-1 细胞阻滞于 G0/G1 期（$P<0.05$），而奥曲肽对 QGP-1 细胞的凋亡和细胞周期无明显影响（$P>0.05$），两药联用对其凋亡和周期无协同作用。**结论：**奥曲肽和黄芩素联合用药可协同抑制 QGP-1 细胞增殖和迁移，对细胞凋亡和周期无明显协同作用。

关键词：胰腺神经内分泌肿瘤；奥曲肽；黄芩素；增殖；迁移

中图分类号：R-33；R735.9；R979.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)12-2201-07

Octreotide Combined with Baicalein Inhibits the Proliferation and Migration of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms*

CHEN Tiao-tiao[1,2], BAI Jian-an[1,2], YE Mu-jie[1,2], YAN Li-jun[1,2], PAN Jia-ling[1,2], TANG Qi-yun[1,2△]

(1 Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China; 2 Institute of Neuroendocrine Tumor, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of octreotide combined with baicalein inhibits the proliferation and migration of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs). **Methods:** QGP-1 cells derived from pNENs were treated with different concentrations of octreotide and baicalein, and cell viability was detected by CCK8. The ratio of semi-inhibitory concentration (IC50) was used as the concentration gradient for combination drugs. The combination index (CI) analysis was analyzed by Compusyn software, and the concentrations with moderate cytotoxicity and low CI value (octreotide 150 μmol/L, baicalein 20 μmol/L) were selected for phenotypic experiments. QGP-1 cells were divided into four groups: control group, octreotide group, baicalein group and combined group. The proliferation, migration, apoptosis and cell cycle of the four groups were evaluated by colony formation assay, EdU proliferation assay, wound healing assay, apoptosis and cell cycle assay. **Results:** After 24 hours of treatment, octreotide and baicalein could inhibit the proliferation of QGP-1 cells in a concentration-dependent manner ($P<0.05$). The IC_{50} of octreotide was 329.90 μmol/L, the IC_{50} of baicalein was 42.86 μmol/L, and the ratio of IC_{50} was 7.5:1. The cell viability in the combined group was significantly lower than that in the single drug group ($P<0.05$), and the CI value decreased with the increase of drug concentration. The results of colony formation assay and EdU proliferation assay showed that both octreotide and baicalein could inhibit the proliferation of QGP-1 cells ($P<0.05$), and the colony formation rate and the percentage of EdU positive cells in the combination group were lower than those in the single drug group ($P<0.05$). The results of wound healing assay showed that both octreotide and baicalein could reduce the migration rate of QGP-1 cells ($P<0.05$), and the migration rate in the combination group was lower than that in the single drug group ($P<0.05$). The results of apoptosis and cell cycle assay showed that baicalein could promote the apoptosis of QGP-1 cells ($P<0.05$) and block QGP-1 cells in G0/G1 phase ($P<0.05$), while octreotide had no significant effect on apoptosis and cell cycle of QGP-1 cells ($P>0.05$), and the combination of

* 基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（82003256）；江苏省第五期 "333" 工程项目（BRA2017535）

作者简介：陈挑调（1995-），男，硕士研究生，主要研究方向：神经内分泌肿瘤，电话：13164818214，E-mail: ttchen1995@163.com

△ 通讯作者：汤琪云（1966-），女，博士生导师，教授，主要研究方向：神经内分泌肿瘤及炎症性肠病，E-mail: tqy831@163.com

（收稿日期：2022-01-29 接受日期：2022-02-27）

octreotide and baicalein had no synergistic effect on apoptosis and cell cycle. **Conclusions:** Octreotide and baicalein can synergistically inhibit the proliferation and migration of QGP-1 cells, but have no obvious synergistic effect on apoptosis and cell cycle.

Key words: Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Octreotide; Baicalein; Proliferation; Migration

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.9; R979.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2022)12-2201-07

前言

胰腺神经内分泌肿瘤（Pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs）是一组起源于胰腺神经内分泌细胞的肿瘤，具有高度异质性。pNENs 虽然被认为是相对罕见的肿瘤，仅占所有胰腺肿瘤的 2 %～5 %[1]，但其发病率却在快速增长[2-4]，在我国，pNENs 占所有胃肠胰神经内分泌肿瘤的 31.5 %，居第一位[4]。根据 2019 年 WHO 第 5 版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学分类和分级标准，pNENs 可分为高分化的胰腺神经内分泌瘤（Pancreatic neuroendocrine tumor, pNET）、低分化的胰腺神经内分泌癌（Pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC）和混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤（Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm，MiNEN），其中 pNET 按分级从低到高又可分为 G1、G2、G3 级[1]。药物治疗方面，铂类联合依托泊苷化疗方案是 pNEC 患者的首选[5]，对于 pNET 患者，以替莫唑胺为基础的化疗方案可经验性地用于 G3 级 pNET 患者[6]，但是 G1、G2 级 pNET 的药物治疗手段相对匮乏，通常首选生长抑素类似物（SSA）治疗[7]，长效 SSA 对胃肠胰神经内分泌肿瘤的有效性已得到充分证实[8]，奥曲肽（Octreotide，Oct）作为长效 SSA 的代表性药物之一，是 G1、G2 级 pNET 的临床一线用药[9]。奥曲肽可抑制肿瘤增殖，但中位无进展生存期（PFS）不到 1 年。因此，寻找能协同奥曲肽提高其抗肿瘤活性的药物是 pNENs 临床治疗的重点之一。有研究报道，中药汤剂联合奥曲肽治疗晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤效果优于奥曲肽单药治疗，提示中药在神经内分泌肿瘤治疗中发挥重要作用[10]。黄芩素（Baicalein, BE）作为中草药黄芩的主要活性成分之一，属于黄酮类化合物，并可对肝癌、结肠癌、胰腺癌等多种肿瘤产生治疗效果[11-13]，已有研究报道黄芩素可抑制 pNENs 的增殖、迁移和侵袭[14]。然而，黄芩素和奥曲肽是否具有协同抑瘤的作用目前还有待进一步研究。本文以此为出发点，通过奥曲肽和黄芩素单独或联合用药探讨其对 QGP-1 细胞的影响，以期为 pNENs 的药物治疗提供新策略。

1 材料与方法

1.1 材料

人胰腺神经内分泌肿瘤来源的 QGP-1 细胞株在 JCRB 细胞库注册（JCRB0183）；胎牛血清、RPMI 1640 培养基、PBS 购自美国 Gibco 公司；青霉素 - 链霉素(100X)双抗溶液、胰蛋白酶购自苏州新赛美生物科技有限公司；奥曲肽、黄芩素购自美国 Selleck 公司；CCK8 试剂盒购自日本 Dojindo 公司；EdU 增殖检测试剂盒购自广州市锐博生物科技有限公司；Annexin V-FITC /PI 双染试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司；荧光显微镜购自德国 ZEISS 公司；流式细胞仪购自美国 Beckman 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 采用含 10 %胎牛血清、1 %青霉素 - 链霉素(100 ×)双抗的 RPMI 1640 培养基于温度 37 ℃、5 % CO_2 及饱和湿度的培养箱内常规培养，每 2 天换液 1 次，待细胞长至 80 %后进行传代。

1.2.2 实验分组 根据所研究药物不同分为四组：对照组（未加药）、奥曲肽组（加入 150 μmol/L 奥曲肽）、黄芩素组（加入 20 μmol/L 黄芩素）以及联用组（加入 150 μmol/L 奥曲肽和 20 μmol/L 黄芩素），默认情况下药物处理 24 h。

1.2.3 Cell Counting Kit-8 (CCK8) 检测 收集对数生长期的 QGP-1 细胞，以每孔 5×10^3 个细胞接种于 96 孔培养板中，待细胞贴壁后，每孔加入 100 μL 不同浓度奥曲肽和 / 或黄芩素的培养基，每个浓度设置 5 个复孔，并设置不加药物处理的细胞作为对照组，无细胞的培养液作为空白组。药物处理 24 h 后，弃掉 96 孔培养板的培养基，每孔加入 100 μL 体积分数为 10 %的 CCK8 溶液，培养箱常规培养 2 h 后，用酶标仪检测 450 nm 波长处的吸光度（OD）值，以细胞存活率(%) = (给药组 OD 值－空白组 OD 值) / (对照组 OD 值－空白组 OD 值) × 100%计算各组细胞的存活率。

1.2.4 克隆形成实验 收集对数生长期的 QGP-1 细胞，以每孔 1×10^3 个细胞接种于 6 孔培养板中，待细胞贴壁后，按分组给药，每组设置 3 个复孔。37 ℃、5 % CO_2 培养 14 天后用 4 %多聚甲醛进行细胞固定 30 min，0.25 %结晶紫染色 30 min，并计数菌落。

1.2.5 EdU 细胞增殖检测 收集对数生长期的 QGP-1 细胞，以每孔 5×10^4 个细胞接种于 96 孔培养板中，待细胞贴壁后，按分组加药，每组设置 3 个复孔。待药物作用 24 h 后，每孔加入 50 μL 1000:1 的 EdU 孵育 2h，再用 4 %多聚甲醛固定，最后加入 100 μL 100:1 的 Hoechst 33342 染色，在荧光显微镜下每孔随机选择 3 个视野拍摄。

1.2.6 划痕试验 将 QGP-1 细胞接种于 6 孔培养板中，用含 10 %胎牛血清的 RP- MI1640 培养基培养，待细胞生长至 90 %融合后，用移液枪尖端在 6 孔培养板上划出划痕。用含 150 μmol/L 奥曲肽和 / 或 20 μmol/L 黄芩素的无血清 RPMI 1640 培养基培养，每组设置 3 个复孔，药物处理 48h 后，计算细胞迁移率 = (0 h 划痕面积 -48 h 划痕面积)/ 0 h 划痕面积。

1.2.7 流式细胞仪检测 收集对数生长期的 QGP-1 细胞，以每孔 5×10^5 个细胞接种至 6 孔培养板中，待细胞贴壁后，按分组加药，待药物作用 24 h 后，使用 Annexin V-FITC/PI 染色，室温避光孵育 15 min 后用流式细胞仪检测。

1.3 统计学分析

所有的实验都至少独立进行 3 次。使用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析，计量数据采用均值±标准差表示，两组间数据比较采用两独立样本 t 检验。$P<0.05$ 表明差异具有统计

学意义。

2 结果

2.1 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞存活率的影响

奥曲肽和黄芩素单用均能够呈浓度依赖性抑制 QGP-1 细胞存活率，其中，奥曲肽的 IC_{50} 为 329.90 μmol/L（见图 1A），黄芩素的 IC_{50} 为 42.86 μmol/L（见图 1B），两者 IC50 的比值约为 7.5:1，两药联用基于该比值设置浓度梯度，发现联用组抑制 QGP-1 细胞存活率的效应强于单药（见图 1C）。用 Compusyn 软件分析联合指数（CI），发现两药联用在细胞抑制率（Fa）为 50 %、75 %和 95 %时均有协同作用（见图 1D），且随着药物浓度和抑制率的增加，CI 值越低，提示协同作用越强（见图 1E）。基于 Compusyn 软件对不同药物浓度所对应的抑制率和联合指数的分析，我们采用细胞抑制率适中且协同作用较强的浓度（150 μmol/L 奥曲肽，20 μmol/L 黄芩素）作为联用组进行一系列实验。见表 1。

2.2 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞增殖的影响

用 150 μmol/L 奥曲肽和 20 μmol/L 黄芩素处理细胞 24 h 后，克隆形成率（P<0.001）和 EdU 阳性细胞百分比（Oct 组 P<0.01，BE 组 P<0.001）均低于对照组，表明奥曲肽和黄芩素单用均

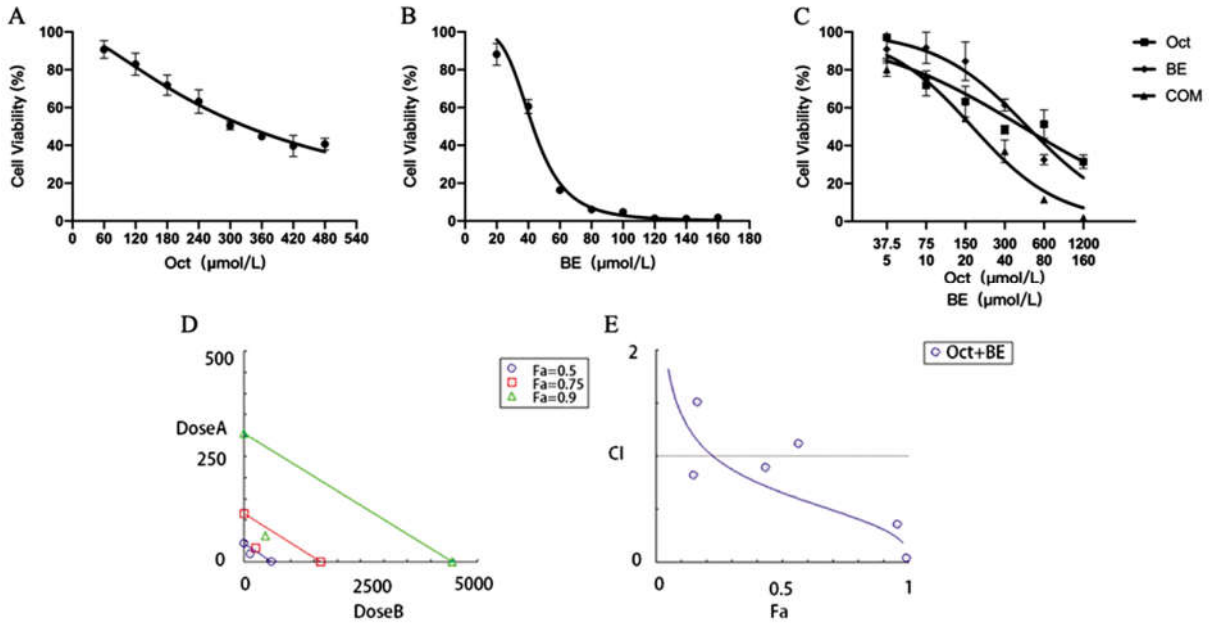

图 1 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞存活率的影响及 CI 分析

Fig. 1 The effect of octreotide and baicalein alone or in combination on the survival rate of QGP-1 cells and CI analysis

Note: A: The effect of octreotide on the survival rate of QGP-1 cells; B: The effect of baicalein on the survival rate of QGP-1 cells; C: The effect of octreotide and baicalein in combination on the survival rate of QGP-1 cells; D~E: CI analysis analyzed by Compusyn Software; Oct: Octreotide; BE: Baicalein; COM: Combine of Octreotide and Baicalein; Fa: Inhibition rate.

表 1 奥曲肽和黄芩素联合用药的 CI 值

Table 1 CI value of octreotide combined with baicalein

Fa	CI value	Total Dose
0.05	1.80206	31.0895
0.10	1.39443	46.9540
0.15	1.18977	60.6086
0.20	1.05579	73.4516
0.25	0.95659	86.0875
0.30	0.87761	98.8927
0.35	0.81154	112.167
0.40	0.75425	126.195
0.45	0.70311	141.293
0.50	0.65638	157.837
0.55	0.61275	176.318
0.60	0.57123	197.411

可以抑制 QGP-1 细胞增殖，且联用组的抑制作用较单药组更为显著(P<0.001)。见图 2。

续表 1 奥曲肽和黄芩素联合用药的 CI 值

Table 1 CI value of octreotide combined with baicalein

Fa	CI value	Total Dose
0.65	0.53092	222.102
0.70	0.49098	251.913
0.75	0.45048	289.384
0.80	0.40821	339.167
0.85	0.36231	411.037
0.90	0.30924	530.370
0.95	0.23945	801.313
0.97	0.19962	1074.50

Note: CI value analyzed by Compusyn software.

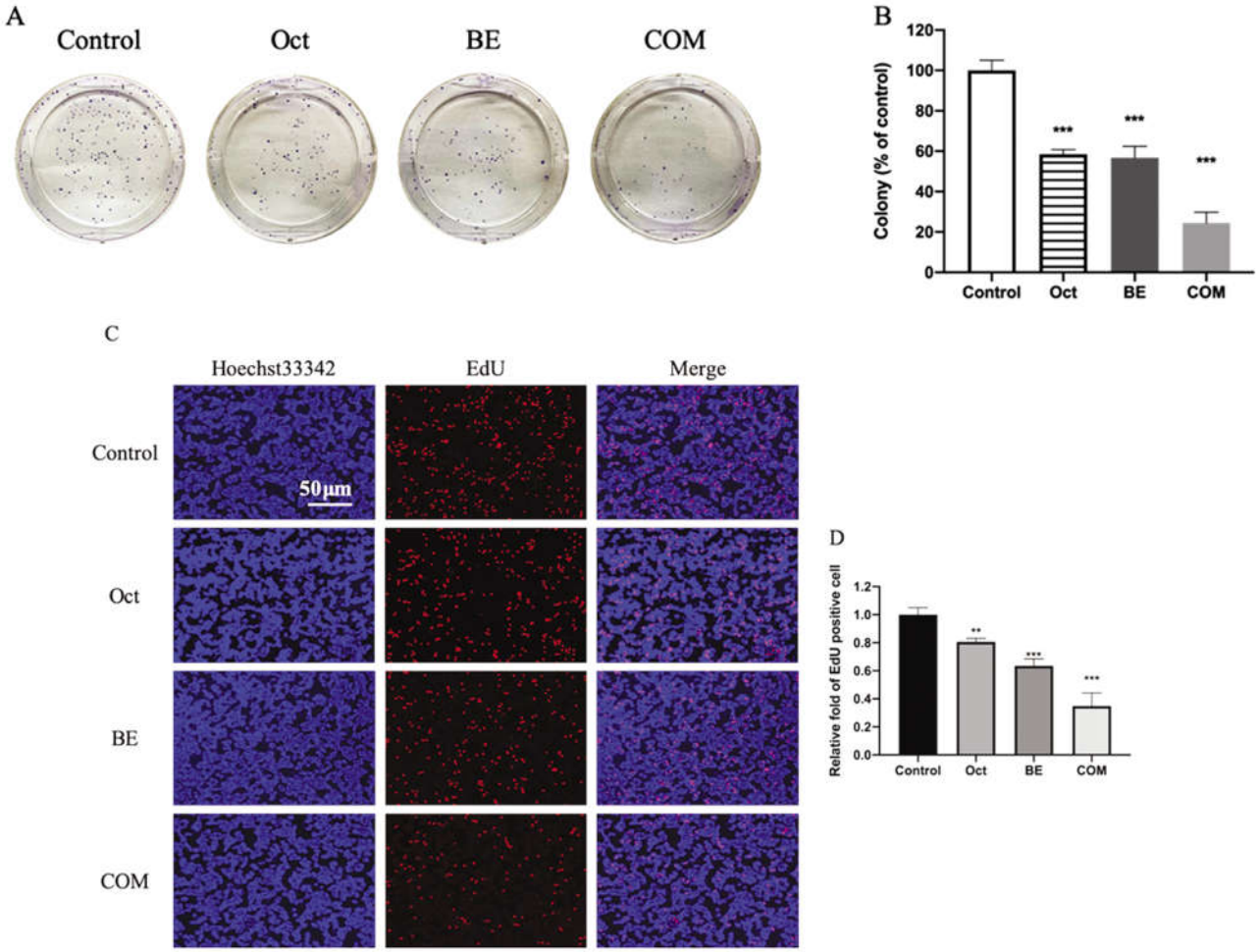

图 2 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞增殖的影响

Fig. 2 The effect of octreotide and baicalein alone or in combination on the proliferation of QGP-1 cells

Note: A~B: The colony formation ability of QGP-1 cells treated by octreotide and baicalein alone or in combination; C~D: EdU proliferation assay of different groups was analyzed by fluorescence microscope magnified 200 times; Oct: Octreotide; BE: Baicalein; COM: Combine of Octreotide and Baicalein; Compared with the control group, **P<0.01,***P<0.001.

2.3 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞迁移的影响

与对照组相比，150 μmol/L 奥曲肽和 20 μmol/L 黄芩素均可阻止 QGP-1 细胞迁移(Oct 组 P<0.01，BE 组 P<0.001)，且两药联用后，抑制细胞迁移的作用更为明显(P<0.001)。见图 3。

2.4 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞凋亡的影响

QGP-1 细胞接受 20 μmol/L 黄芩素处理 24 h 后，凋亡

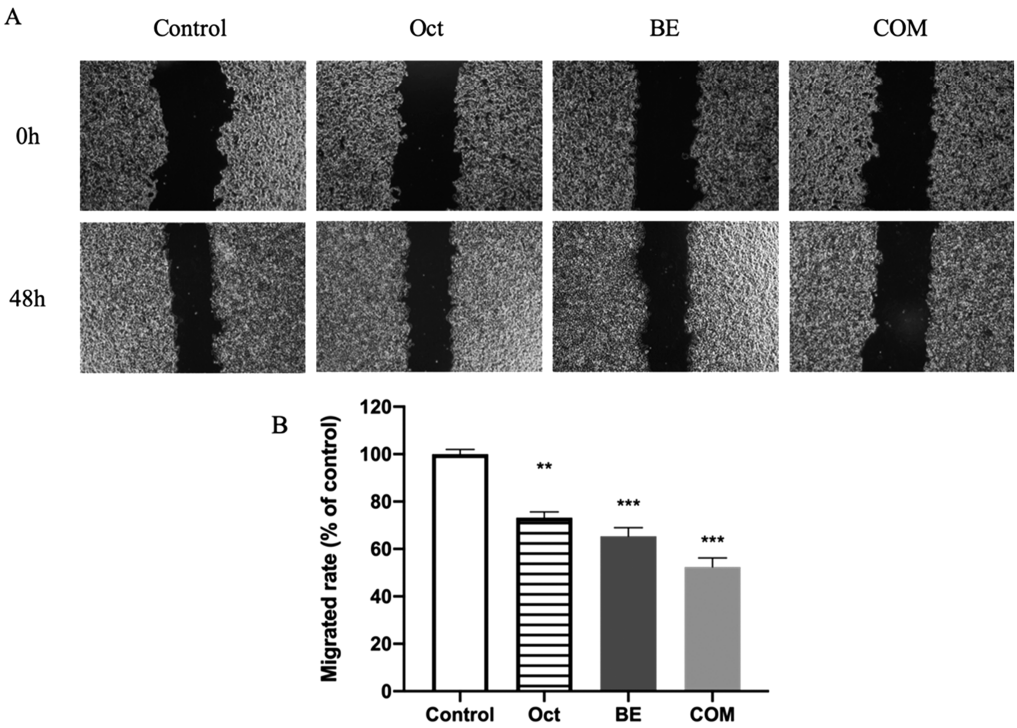

图 3 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞迁移的影响

Fig. 3 Effect of octreotide and baicalein alone or in combination on the migration ability of QGP-1 cells

Note: A~B: Wound healing assay of four groups of QGP-1 cells treated by octreotide and baicalein alone or in combination for 48 h; Oct: Octreotide; BE: Baicalein; COM: Combine of Octreotide and Baicalein; Migration rate=(scratch area of 0 h-scratch area of 48 h)/scratch area of 0 h; Compared with the control group, **P<0.01,***P<0.001.

率(6.69%)较对照组(0.64%)明显升高(P<0.001),而奥曲肽组的凋亡率(0.48%)与对照组的差异无统计学意义(P>0.05),联合用药后,QGP-1 细胞的凋亡率（1.73%）相比于黄芩素组反而减少,表明奥曲肽和黄芩素在促细胞凋亡方面无协同作用。见图 4。

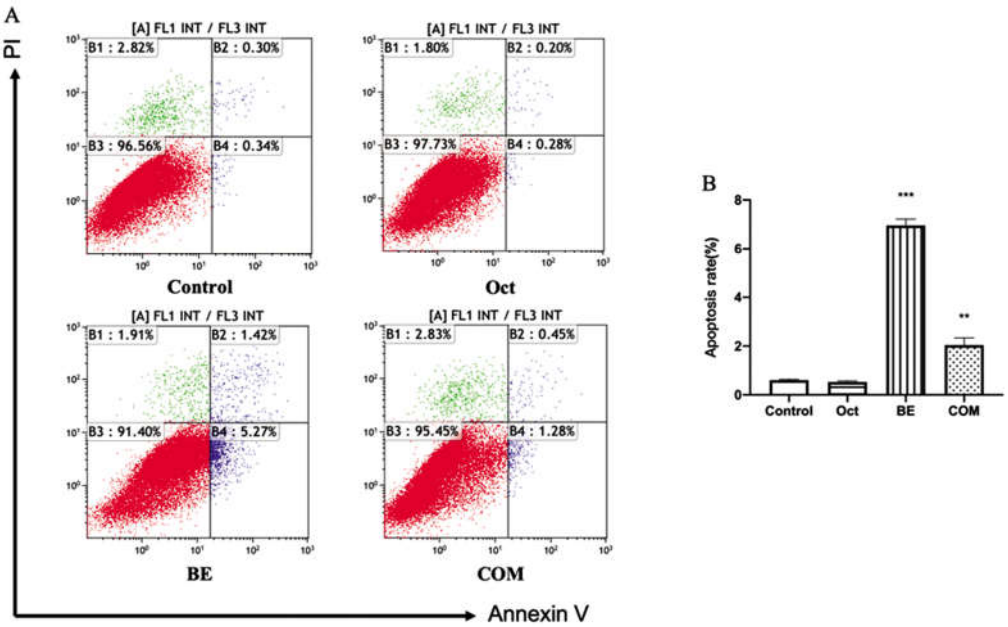

图 4 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞凋亡的影响

Fig. 4 The effect of octreotide and baicalein alone or in combination on the apoptosis of QGP-1 cells

Note: A~B: Apoptosis of QGP-1 measured by Flow cytometry; Oct: Octreotide; BE: Baicalein; COM: Combine of Octreotide and Baicalein; Compared with the control group, **P<0.01,***P<0.001.

2.5 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞周期的影响

与对照组相比，20 μmol/L 黄芩素处理 24 h 可使 QGP-1 细胞在 G0/G1 期所占百分比增加，S 期百分比减少（$P<0.001$），但对 G2 期细胞无明显影响（$P>0.05$），而奥曲肽组细胞周期情况相较于对照组无明显差异（$P>0.05$）。与黄芩素单药相比，联用组 G0/G1 期、S 期和 G2 期的差异均无统计学意义（$P>0.05$），表明奥曲肽和黄芩素协同抑瘤的作用并非通过影响细胞周期来实现。见图 5。

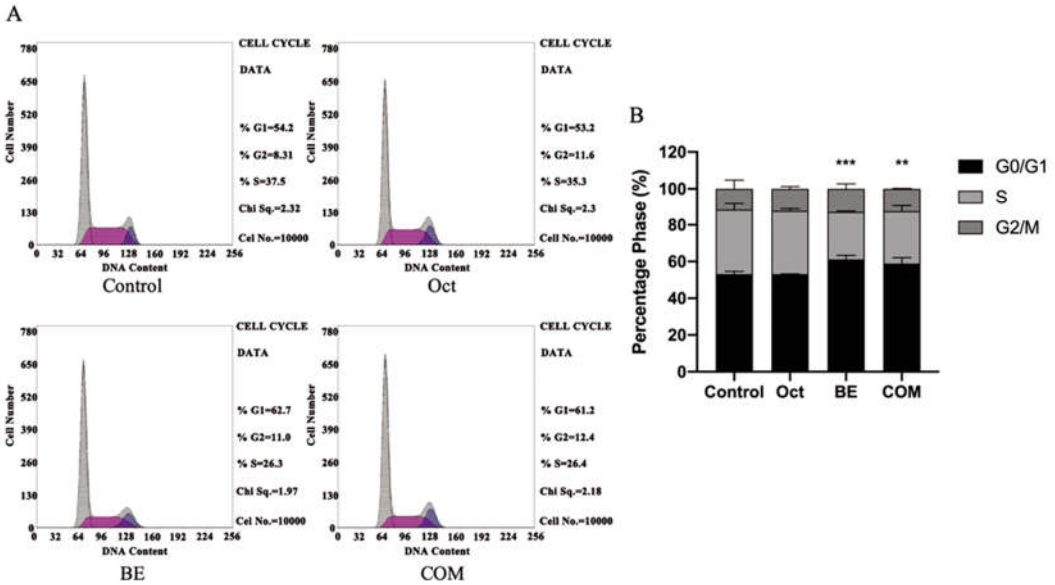

图 5 奥曲肽和黄芩素单用或联用对 QGP-1 细胞周期的影响

Fig. 5 The effect of octreotide and baicalein alone or in combination on the cell cycle of QGP-1 cells

Note: A~B: Cell cycle of QGP-1 cells measured by Flow cytometry; Oct: Octreotide; BE: Baicalein; COM: Combine of Octreotide and Baicalein; Compared with the control group, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

3 讨论

目前针对 pNENs 的治疗，根治性手术仍是唯一可治愈的治疗方式[15,16]。对于局部晚期或已发生肿瘤转移的患者，通常无法通过手术治愈，还需要进行药物治疗以延缓疾病进展。功能性 pNENs 通常因分泌各种激素（如胃泌素、胰高血糖素、胰岛素、血管活性肠肽等）而导致患者出现相应的临床症状[17]，奥曲肽早在很久以前就已广泛用于抑制这些激素的分泌，因此被推荐为控制功能性 pNENs 激素相关症状的一线治疗方案[18,19]，近年来才发现奥曲肽还可能通过抑制肿瘤增殖来延缓神经内分泌肿瘤患者的疾病进展[20,21]，但是有效率不超过 5%，并且容易产生耐药和症状复发，而寻找能与奥曲肽产生协同作用的药物，也许能够克服其耐药和改善疗效[22]。

黄芩素是一种具有抗炎和抗癌活性的黄酮类化合物[23,24]，在肝癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌等多种肿瘤中均有抑制肿瘤增殖或转移的报道 [11-13,25-27]。本课题组也已报道过黄芩素可以抑制 pNENs 的增殖和迁移[14]。因此，本研究希望通过黄芩素和奥曲肽在 pNENs 来源的 QGP-1 细胞上进行单用和联用，来探究两者是否具有协同抑瘤的作用，以期为 pNENs 的临床治疗提供新的思路。通过实验我们发现，奥曲肽和黄芩素联用后确实可以协同抑制 QGP-1 细胞的增殖和迁移，但是协同发挥抗增殖和迁移的机制及体内动物实验仍需要进一步探索和完善。

奥曲肽抗肿瘤的机制之一是通过抑制血管内皮生长因子（VEGF）等细胞因子的分泌[28]，而黄芩素也可能通过某种机制抑制 VEGF 的产生[14]，两者是否可以通过抗血管生成发挥协同抑瘤的作用值得探究。由于黄芩素的水溶性和脂溶性均较差[29]，无法直接通过静脉给药，且奥曲肽和黄芩素的半衰期和代谢方式存在一定差异，直接给药无法保证其在体内保持最佳的用药比例，因此，两药联用的给药方式也值得进一步探究。近年来，纳米载药体系在肿瘤的治疗中越来越受到关注，纳米载药体系不仅可以提高药物在肿瘤组织中的浓度、提高抗瘤效果，还能降低药物对正常组织的毒副作用[30]。目前有一系列可在体内降解的聚合物材料已获得美国 FDA 批准用作药物传递的载体[31-33]，疏水性药物可以包裹在构建的纳米载药体系的疏水相中，不仅可以实现静脉给药，同时还可以提高载药量并控制两种药物处在最佳比例。因此，通过构建纳米载药体系以一定的比例同时装载奥曲肽和黄芩素，将是一项非常值得尝试的创新。

综上所述，奥曲肽联合黄芩素可以协同抑制胰腺神经内分泌肿瘤细胞的增殖和迁移，但其协同抑瘤的机制和给药方式还需要进一步探索和完善，两者联合用药有望为 pNENs 的临床治疗提供新策略。

参 考 文 献（References）

[1] WHO Classification of Tumours. Digestive system tumours[R]. 5th ed. World Health Organization Press, 2019

[2] Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. Cancer, 2015, 121(4): 589-597

[3] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrinetumors in the United States [J]. JAMA Oncol, 2017, 3

(10): 1335-1342

[4] Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 71699-71708

[5] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946

[6] de Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluorouracile-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses[J]. Neuroendocrinology, 2019, 108(4): 343-353

[7] 吴文铭, 陈洁, 白春梅, 等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. 中国实用外科杂志 2021, 41(6): 653-656

[8] Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (3): 224-233

[9] Rinke A, Müller HH, Brittinger CS, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4656-4663

[10] 李梅, 窦豆, 罗杰, 等. 中药联合生长抑素类似物治疗晚期胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的疗效分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 238-242

[11] Ke M, Zhang Z, Xu B, et al. Baicalein and baicalin promote antitumor immunity bysuppressing PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105824

[12] Su MQ, Zhou YR, Rao X, et al. Baicalein induces the apoptosis of HCT116 human coloncancer cells via the upregulation of DEPP/Gadd45a and activation of MAPKs [J]. Int J Oncol, 2018, 53 (2): 750-760

[13] Zhou RT, He M, Yu Z, et al. Baicalein inhibits pancreatic cancer cell proliferation and invasion via suppression of NEDD9 expression and its downstream Akt and ERK signaling pathways [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56351-56363

[14] Tian Y, Zhen L, Bai J, et al. Anticancer Effects of Baicalein in Pancreatic Neuroendocrine Tumors In Vitro and In Vivo[J]. Pancreas, 2017, 46(8): 1076-1081

[15] Marchese U, Gaillard M, Pellat A, et al. Multimodal Management of Grade 1 and 2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2): 433

[16] Andreasi V, Partelli S, Muffatti F, et al. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(2): 171-182

[17] Bocchini M, Nicolini F, Severi S, et al. Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management-An Updated Review[J]. Front Oncol, 2020, 10: 831

[18] Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue[J]. N Engl J Med, 1986, 315(11): 663-666

[19] Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management[J]. World J Gastroenterol, 2020, 6(19): 2305-2322

[20] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4656-4663

[21] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (3):224-233

[22] 刑加彰,程月鹃,白春梅. 生长抑素类似物治疗神经内分泌肿瘤进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(8): 26-31

[23] Tuli HS, Aggarwal V, Kaur J, et al. Baicalein: A metabolite with promising antineoplastic activity[J]. Life Sci, 2020, 259: 118183

[24] Son SH, Kang J, Ahn M, et al. Synthesis and Biochemical Evaluation of Baicalein Prodrugs[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1516

[25] Mu J, Liu T, Jiang L, et al. The traditional Chinese medicine baicalein potently inhibits gastric cancer cells[J]. J. Cancer, 2016, 7, 453-461

[26] Chai Y, Xu J, Yan B. The anti-metastatic effect of baicalein on colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2017, 37(4): 2317-2323

[27] Liu H, Dong Y, Gao Y, et al. The Fascinating Effects of Baicalein on Cancer: A Review[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): 1681

[28] Li M, Wang S, Wang S, et al. Occludin downregulation in high glucose is regulated by SSTR2 via the VEGF/NRP1/Akt signaling pathway in RF/6A cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1732-1738

[29] Zhang J, Teng C, Li C, et al. Deliver Anti-inflammatory Drug Baicalein to Macrophages by Using a Crystallization Strategy [J]. Front Chem, 2020, 8: 787

[30] Chong S, Yingze L, Runzhi L, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019, 143: 97-114

[31] Bobo D, Robinson KJ, Islam J, et al. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date[J]. Pharm Res, 2016, 33(10): 2373-2387

[32] Song YH, Agrawal NK, Griffin JM, et al. Recent advances in nanotherapeutic strategies for spinal cord injury repair [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 148: 38-59

[33] Bu LL, Yan J, Wang Z, et al. Advances in drug delivery for post-surgical cancer treatment[J]. Biomaterials, 2019, 219: 119182