

白藜芦醇抗甲状腺癌的药理作用研究进展

丁祥伦¹, 李佳睿^{1,2}, 杜丽坤^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院 内分泌二科, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 甲状腺癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 临床常规治疗手段存在不良反应、耐药性、术后并发症等问题。白藜芦醇是一种天然多酚化合物, 其抗甲状腺癌的药理作用体现在调控表观遗传、信号通路、细胞周期、功能基因。总结了白藜芦醇抗甲状腺癌的药理作用研究进展, 为白藜芦醇对甲状腺癌的精准治疗提供依据。

关键词: 白藜芦醇; 甲状腺癌; 表观遗传; 信号通路; 细胞周期; 功能基因

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2450-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.042

Research progress on mechanism of resveratrol against thyroid cancer

DING Xianglun¹, LI Jiarui^{1,2}, DU Likun²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The Second Department of Endocrinology, Affiliated First Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Thyroid cancer is a common malignant tumor in the head and neck region, and conventional clinical treatment methods have problems such as adverse reactions, drug resistance, and postoperative complications. Resveratrol is a natural polyphenolic compound, and its pharmacological effects on thyroid cancer are reflected in regulating epigenetics and signaling pathways, regulating cell cycle, and regulating functional genes. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of resveratrol against thyroid cancer, providing a basis for the precise treatment of thyroid cancer with resveratrol.

Key words: resveratrol; thyroid cancer; epigenetics; signaling pathway; cell cycle; functional gene

甲状腺癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 近年来全球和中国发病率持续上升, 甲状腺乳头状癌增长尤其显著^[1], 且呈现地区、性别分布差异^[2]。尽管多数甲状腺癌预后较好, 但仍存在一定的复发率和转移风险。目前甲状腺癌临床常规治疗主要包括手术、内分泌调控、放射性核素治疗等手段, 但存在不良反应、耐药性、术后并发症等问题^[3]。白藜芦醇是一种来源于藜芦、虎杖等植物中的天然多酚化合物, 芳香环上的羟基为其核心活性结构^[4]。大量研究证实, 白藜芦醇具有广谱抗肿瘤作用^[5], 可作用于肿瘤发生、发展全过程^[6-11]。在抗甲状腺癌领域, 白藜芦醇有望成为抗甲状腺癌的潜在治疗药物。白藜芦醇存在游离态、糖苷态两种形态, 以及顺式、

反式两种异构体, 其中反式异构体因稳定性、生物活性更优, 成为研究热点^[12]。白藜芦醇抗甲状腺癌的药理作用体现在调控表观遗传、信号通路、细胞周期、功能基因。本文总结了白藜芦醇抗甲状腺癌的药理作用研究进展, 为白藜芦醇对甲状腺癌的精准治疗提供依据。

1 调控表观遗传

针对甲状腺未分化癌、髓母细胞瘤中存在的维甲酸耐药问题, Liu 等^[13]针对维甲酸耐药性癌细胞展开研究, 以甲状腺未分化癌 THJ-11T 细胞和髓母细胞瘤 UW228-2 细胞为研究对象, 分别用 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇、10 $\mu\text{mol/L}$ 吉西他滨、10 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸单独或联合处理细胞 48 h, 发现白藜芦醇能

收稿日期: 2026-03-06

基金项目: 哈尔滨市科技自筹资金项目 (2023ZCZJNS108)

作者简介: 丁祥伦 (1997—), 男 (回族), 河北沧州人, 硕士研究生, 从事中医药治疗内分泌、代谢性疾病。E-mail: 17336371334@163.com

*通信作者: 杜丽坤, 女, 黑龙江哈尔滨人, 主任医师, 博士, 从事中医药治疗内分泌、代谢性疾病。E-mail: dulikun@hljucm.edu.cn

显著逆转 THJ-11T 细胞对维甲酸的耐受性,上调细胞视黄酸结合蛋白 2 (CRABP2) 表达,部分消除 CRABP2 启动子区域甲基化,抑制 DNA 甲基转移酶 (DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B) 表达,同时可降低细胞增殖、诱导细胞死亡、增加半胱天冬酶 (Caspase) -3 产生,提示白藜芦醇可能通过调节 CRABP2 甲基化状态和相关蛋白表达恢复癌细胞对维甲酸的敏感性,有望成为癌症治疗中的去甲基化剂或多靶点药物。当前维甲酸在甲状腺未分化癌治疗中效果存争议,而吉西他滨虽在 CRABP2 去甲基化、表达上调效果上略优于白藜芦醇,但白藜芦醇单独或与维甲酸联用仍展现出治疗潜力,二者机制可形成一定补充。

尽管白藜芦醇对 CRABP2 基因的去甲基化效果、对 DNA 甲基转移酶的抑制作用弱于吉西他滨,但由于白藜芦醇为天然多酚类化合物,在抗癌有效剂量下对正常组织和细胞的毒性更低,因此有望成为一种新型的低毒性癌症表观遗传治疗药物。这为甲状腺未分化癌、髓母细胞瘤等对维 A 酸耐药的癌症提供了新的治疗思路,但后续仍需在动物模型中进一步优化白藜芦醇的给药剂量和给药方式,验证其体内抗癌疗效。

2 调控信号通路

2.1 对丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、BRAF 调控抗甲状腺乳头状癌

MAPK 将细胞外的生长因子等信号传递到细胞核内,从而调控细胞的增殖、分化、存活和凋亡等基本生命活动。同时,这条通路的异常也与肿瘤的发生、发展、耐药性密切相关^[14-17],并且是甲状腺癌恶性进展的关键驱动通路,它的异常激活可通过调控细胞增殖、迁移以及侵袭相关分子如 Cyclin D1、基质金属蛋白酶 (MMP) -9 的表达加速肿瘤进展。白藜芦醇上调对盒基因 1 (PAX1),可抑制 MAPK 信号通路的活化表达,阻断甲状腺癌恶性进展。路铁等^[18]通过在甲状腺乳头状癌来源的 TPC-1 细胞模型和裸鼠移植瘤模型中进行体内外实验,采用 40 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预 TPC-1 细胞 48 h,发现白藜芦醇可通过上调 PAX1 的表达抑制 MAPK 信号通路中 p-ERK1/2 和 p-p38 蛋白的活化,显著抑制甲状腺乳头状癌细胞体外增殖、迁移和侵袭能力,并诱导细胞凋亡,同时降低裸鼠移植瘤的体积、质量和增殖标志物 Ki-67 的表达水平。进一步机制研究发现,白藜芦醇对甲状腺乳头状癌细胞的生物

学效应和 MAPK 信号通路的调控作用可被 PAX1 敲减完全逆转—敲减 PAX1 不仅会逆转白藜芦醇对 PAX1 蛋白表达的促进作用,还能抵消白藜芦醇对 TPC-1 细胞增殖的抑制、对细胞凋亡的促进,以及对移植瘤生长的抑制效果,同时逆转白藜芦醇对 p-ERK1/2 和 p-p38 蛋白表达的抑制作用。同样 Kocabas 等^[19]发现白藜芦醇可抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖,通过降低 BRAF 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 的表达,同时增加钠碘转运体 (NIS) 的表达,提示其可能通过 MAPK 通路和 NIS 发挥作用。

BRAF 是 MAPK 信号通路的关键调控因子,其突变会导致 MAPK 信号通路异常激活,促进肿瘤发生、发展。Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 是细胞内一条重要的信号转导通路,可通过激活下游的 STAT3 转录因子在肿瘤细胞的存活、凋亡、血管生成和转移等多个关键环节中发挥决定性作用^[20]。陆梦迪^[21]通过 THJ-11T、THJ-16T 和 THJ-21T 3 种未分化甲状腺癌细胞进行体外实验,使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 24~72 h,并以 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇作用 48 h 为主要实验条件,发现白藜芦醇对 BRAF 突变未分化甲状腺癌 MAPK 通路和 STAT3 通路具有双重抑制作用,因此相较于常规化疗药物和 MAPK 通路靶向药物,其抗甲状腺未分化癌疗效更显著。白藜芦醇能够有效抑制由 MAPK 通路靶向药物引发的 STAT3 通路激活,因此与 MAPK 通路靶向药物联用可能是改善甲状腺未分化癌患者治疗效果的潜在途径。通过基因组测序、RT-PCR、Sanger 测序、免疫细胞化学、免疫荧光和 Western blotting 实验发现 THJ-16T 发生 MKRN1-BRAF 基因融合突变,THJ-21T 发生 BRAFV600E 点突变,而白藜芦醇可显著降低 pBRAF、pMEK 和 pERK 蛋白水平,并抑制细胞增殖和促进凋亡,结果表明白藜芦醇对 BRAF 突变未分化甲状腺癌具有双重抑制作用,有望成为治疗该疾病的新靶点。

除上述机制外,白藜芦醇还能通过调节其他信号通路或分子在不同亚型甲状腺癌中发挥抗癌作用。毛姗等^[22]通过使用 TPC-1 模型进行体内实验,ip 2.5、5.0、10.0 mg/kg 白藜芦醇,连续给药 21 d,发现白藜芦醇治疗组移植瘤生长受抑制,质量减小,抑瘤率随剂量增加而增大;肿瘤细胞凋亡增加,凋亡相关蛋白和上皮-间质细胞转化 (EMT) 相关分子的表达呈剂量相关改变。研究表明,白藜芦醇

可促进甲状腺癌细胞凋亡,从而抑制其在小鼠体内的生长,作用机制可能与逆转 EMT 过程有关,为甲状腺癌治疗提供新方向。

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路在其发展中起关键作用,白藜芦醇也可通过调节该信号通路抑制肿瘤生长。Bian 等^[23]通过研究对 KTC-1 和 TPC-1 两种人乳头状甲状腺癌细胞系进行单药或联合用药处理,白藜芦醇设置浓度为 10、50、100、150 $\mu\text{mol/L}$,雷帕霉素设置浓度为 50、100、200、250 nmol/L ,分别作用 12、24、48 h,检测细胞增殖、周期、凋亡、侵袭迁移等指标,并构建小鼠异种移植瘤模型评估毒性、检测肿瘤 Akt 和 p70S6K 的磷酸化情况。结果发现雷帕霉素和白藜芦醇单独使用均可抑制甲状腺乳头状癌细胞相关行为、降低移植瘤生长速率,联合使用比单一用药显著增强抗肿瘤效果,且降低 Akt 和 p70S6K 的磷酸化。这显示二者联用在抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖、侵袭迁移、诱导凋亡方面具有协同作用,白藜芦醇可增强雷帕霉素抗肿瘤效果,PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与其中,但还需进一步动物和临床研究明确机制和评估药物安全性。刘卫国^[24]等以人甲状腺乳头状癌细胞 IHH4 作为模型,将 IHH4 细胞分为对照组、白藜芦醇 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 组和 LY294002 通路抑制剂 50 $\mu\text{mol/L}$ 组,各组药物均作用 48 h,运用 MTT 法、Transwell 实验、流式细胞仪、蛋白质印迹法分别检测细胞增殖、侵袭、周期、凋亡、相关蛋白表达水平。结果显示,白藜芦醇能抑制细胞增殖、侵袭,诱导细胞凋亡,使细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期,且呈现时间、剂量相关,白藜芦醇可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路影响细胞周期并诱导凋亡,进而抑制甲状腺癌细胞增殖和侵袭能力,为甲状腺乳头状癌临床治疗提供参考。

2.2 调控 Hippo 信号通路抗甲状腺滤泡癌

针对甲状腺滤泡癌,唾液酸转移酶家族成员 ST6GAL2 在甲状腺滤泡癌中异常高表达,Xu 等^[25]通过构建相关载体、细胞实验、动物实验表明,它能在体内外调控甲状腺滤泡癌发生,且可使 Hippo 信号通路失活。白藜芦醇作为一种具抗癌作用的多酚类物质,以 0、50、100、200、300 $\mu\text{mol/L}$ 分别处理 FTC133、FTC238 细胞 24、48、72 h,对甲状腺滤泡癌细胞活力、增殖、迁移、侵袭和血管生成有显著抑制作用,还能降低 ST6GAL2 表达,并激

活 Hippo 信号通路。表明白藜芦醇可能通过降低 ST6GAL2 表达激活 Hippo 信号通路来抑制甲状腺滤泡癌肿瘤发生。

3 调控细胞周期

白藜芦醇在上游通过表观遗传修饰、信号通路调控实现了对甲状腺癌细胞恶性表型的精准干预,而细胞周期的正常调控是抑制肿瘤细胞异常增殖、诱导其凋亡的核心环节,作为抗甲状腺癌作用机制的中游关键节点,白藜芦醇可调控细胞周期进程、影响放射线对细胞的作用效果等方式,进一步放大上游调控的抗甲状腺癌效应,其中对癌细胞的放射增敏作用是其细胞周期调控层面的重要体现,也是实现临床治疗的关键机制

研究表明白藜芦醇可增强 SW579 细胞对射线的敏感性,从而使其成为增敏剂的潜力。艾尼·沙塔尔等^[26]以 SW579 细胞为模型,通过体外实验,设置白藜芦醇浓度为 0、12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$,分别作用 24、48、72 h,并选用 25.0 $\mu\text{mol/L}$ 作为无毒性安全浓度开展放射增敏实验,运用 MTT 实验、克隆形成实验、剂量射线实验、蛋白免疫印记实验、流式细胞仪检测细胞周期和凋亡等实验,清晰阐明了白藜芦醇通过抑制细胞增殖、促进凋亡、调控 DNA 损伤修复相关蛋白,从而增加甲状腺癌细胞放射敏感性的机制,为后续体内实验或临床转化研究提供了基础模型参考。凌科技等^[27]体外培养 SW579 细胞,也证实了白藜芦醇能够抑制甲状腺癌 SW579 细胞的增殖,诱导细胞凋亡,同样,在李碧慧^[28]的研究中也证实这一点。

除了对常规射线增敏作用,白藜芦醇在甲状腺癌特异性放射性治疗 (^{131}I 治疗) 中的效果也得到探索。Hosseini-mehr 等^[29]探究白藜芦醇对 ^{131}I 诱导的人甲状腺癌细胞和人非恶性成纤维细胞死亡的疗效。通过细胞培养,对甲状腺癌和人类胎儿包皮成纤维细胞 (HFFF2) 进行 MTT 细胞抗增殖试验,设置白藜芦醇浓度为 0.5、5.0、10.0、50.0 $\mu\text{g/mL}$,作用时间为 24 h,并联合 ^{131}I 处理组。结果显示,白藜芦醇在 10.0、50.0 $\mu\text{g/mL}$ 时显著抑制甲状腺癌细胞增殖,对 HFFF2 细胞无显著毒性;白藜芦醇联用 ^{131}I 对甲状腺癌细胞生长抑制有协同作用,且在部分浓度下增加 HFFF2 细胞生长。综上,白藜芦醇有望改善甲状腺癌患者放射性碘治疗效果。

这些研究成果表明,白藜芦醇在甲状腺癌放射治疗中展现出“对癌细胞放射增敏、对正常细胞放

射保护”的独特双向效应，这一特性不仅为优化甲状腺癌 ^{131}I 治疗方案提供了创新思路，也为后续研究指明了可延伸的探索维度——包括深化“双向效应”的分子机制、推进体内实验与临床转化、设计白藜芦醇与其他治疗手段（如靶向药、化疗药）的联合策略等。不过，当前研究仍存在明显的局限性，现有研究多依赖单一甲状腺癌细胞系（如 SW579），未涵盖乳头状癌、滤泡状癌等临床常见亚型的细胞系，无法确定白藜芦醇作用是否具有亚型普适性，需扩大细胞系范围进行验证，若未来研究能解决这些局限性，白藜芦醇有望成为甲状腺癌 ^{131}I 治疗中“增效减毒”的关键辅助药物，为切实改善患者预后提供全新选择。

4 调控功能基因

除了通过调控 MAPK、JAK2/STAT3、PI3K/Akt/mTOR 等经典信号通路和逆转 EMT 过程发挥抗甲状腺癌作用外，白藜芦醇在甲状腺癌治疗中的作用靶点和机制还进一步拓展至特定功能基因层面，研究表明丝聚蛋白（FLG）、E 盒结合锌指蛋白 1（ZEB1）、磷酸酶与张力蛋白同源物基因（PTEN）与甲状腺癌细胞密切相关，白藜芦醇通过对上述基因靶向调控实现对甲状腺癌细胞的抑制。其中 FLG 主要作用于甲状腺乳头状癌，以上游 p53 信号通路为介导，通过转录抑制发挥抑制癌细胞增殖、侵袭的生物学效应；ZEB1 针对甲状腺癌，以上游 MAPK 信号通路为介导，通过直接结合的方式抑制 EMT，并降低癌细胞迁移能力；PTEN 同样作用于甲状腺未分化癌，以上游 PI3K/Akt 信号通路为介导，通过转录激活诱导癌细胞凋亡，并促进 NIS 核转位。

4.1 FLG-p53

刘诗韵等^[30]通过构建 TPC-1 模型进行体外实验，设置白藜芦醇浓度为 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ ，分别作用 24、36、48 h，结果表明白藜芦醇能显著抑制甲状腺癌细胞存活、增殖、侵袭和迁移。在 TPC-1 细胞实验中，其抑制效果呈现明显的时间和剂量相关。通过 mRNA-seq 分析和后续验证，发现 p53 信号通路是白藜芦醇作用关键，且 FLG 基因敲低后细胞相关能力下降。这表明白藜芦醇可能通过抑制 FLG 和 p53 信号通路表达发挥作用，为甲状腺癌治疗提供新方向。

4.2 ZEB1-EMT

与刘诗韵等^[30]聚焦甲状腺乳头状癌中 FLG 基因不同，黄丽群等^[31]通过 SW579 细胞，构建甲状

腺癌模型，设置白藜芦醇浓度为 0、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$ ，分别作用 24、48、72 h 采用划痕实验、Transwell 侵袭实验、MTT 法和 Western Blotting 等方法检测细胞迁移、侵袭、增殖能力和相关蛋白表达水平。结果显示白藜芦醇可抑制 SW579 细胞增殖，且呈剂量和时间相关；还能抑制细胞侵袭和迁移，可能与下调 MMP-2、MMP-9 蛋白表达有关；同时白藜芦醇抑制 ZEB 和波形蛋白的蛋白表达，促进 E-钙黏蛋白的蛋白表达。综上，白藜芦醇可通过下调 ZEB1 表达抑制甲状腺癌细胞 SW579 侵袭和迁移，为甲状腺癌治疗提供新思路。在黄丽群等^[31]探究白藜芦醇对 SW579 细胞转移能力调控的基础上，高月等^[32]针对同一细胞系的研究，从“细胞周期调控”这一全新角度，进一步补充了白藜芦醇抗甲状腺未分化癌的机制细节，完善了白藜芦醇对 SW579 细胞恶性表型的调控网络，该团队以 SW579 细胞为模型构建体外实验体系，设置白藜芦醇浓度为 25、50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$ ，统一作用 24 h，不同浓度白藜芦醇对 SW579 细胞生长有抑制作用且呈剂量相关，还能改变细胞周期分布，使 S 期比例升高、G₂/M 期比例降低，同时降低 CDC25B 蛋白表达。研究表明白藜芦醇可抑制 SW579 细胞增殖，并使其处于 S 期阻滞，抑制作用可能与 CDC25B 蛋白表达下降有关。

4.3 PTEN-PI3K/Akt

除了上述针对甲状腺乳头状癌和甲状腺未分化癌中特定功能基因的研究外，Xiong 等^[33]以 THJ-16T、THJ-21T 为模型进行体外实验，采用 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇分别作用 24、48 h，通过细胞增殖和凋亡分析、RT-PCR、蛋白质制备与蛋白质印迹法、免疫细胞化学和双免疫荧光染色等实验，发现白藜芦醇对甲状腺未分化癌细胞和正常甲状腺细胞影响不同，可抑制甲状腺未分化癌细胞增殖、诱导凋亡；甲状腺未分化癌细胞中 PTEN 和 NIS 表达低于正常甲状腺细胞；白藜芦醇处理后，甲状腺未分化癌细胞中 NIS 表达有变化且出现核转位，PTEN 水平升高，同时伴有 NIS 和 PTEN 核共定位，E-钙黏蛋白出现在细胞膜外层。研究表明，PTEN 上调以及 NIS 和 PTEN 核转位可能预示甲状腺未分化癌更好的治疗效果，是有益的预后因素，为甲状腺未分化癌治疗提供新的思路 and 理论依据。

白藜芦醇抗甲状腺癌机制见表 1，可见白藜芦醇在甲状腺癌治疗中展现出“多靶点调控-多亚

表 1 白藜芦醇抗甲状腺癌机制情况
Table 1 Mechanism of resveratrol against thyroid cancer

调控层次	作用机制	关键靶点/通路	实验模型/细胞系	主要效果	参考文献
表观遗传	逆转 CRABP2 甲基化, CRABP2、DNMT1/3A/3B		甲状腺未分化癌 THJ-11T、髓母细胞瘤 UW228-2	逆转耐药性, 诱导凋亡	13
	上调 CRABP2 表达, 恢复维甲酸敏感性				
信号通路	上调 PAX1, 抑制 MAPK 通路活化	PAX1、p-ERK1/2、p-p38	甲状腺乳头状癌 TPC-1、裸鼠移植瘤	抑制增殖、迁移、侵袭	18
	双重抑制 MAPK、STAT3 通路	BRAF、MEK、ERK、STAT3	THJ-11T、THJ-16T、THJ-21T	抑制增殖, 诱导凋亡	21
	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路	PI3K、Akt、mTOR、p70S6K	甲状腺乳头状癌 KTC-1、小鼠移植瘤	抑制增殖, 增强雷帕霉素效果	23
	降低 ST6GAL2 表达, 激活 Hippo 通路	ST6GAL2、Hippo 通路	甲状腺滤泡癌细胞、动物模型	抑制肿瘤发生与血管生成	25
细胞周期	增强放射敏感性	抑制细胞增殖、促进凋亡、调控 DNA 损伤修复相关蛋白	SW579 细胞	增强放疗效果, 诱导凋亡	26
	协同 ¹³¹ I 治疗	NIS、PTEN	甲状腺癌细胞、HFFF2 细胞	协同抑制癌细胞, 保护正常细胞	29
功能基因	抑制 FLG 与 p53 通路	FLG、p53 信号通路	TPC-1	抑制增殖、侵袭、迁移	30
	抑制 ZEB1、EMT 进程	ZEB1、E-cadherin、Vimentin	SW579 细胞	抑制侵袭、迁移	31
	诱导细胞周期阻滞	CDC25B	SW579 细胞	抑制增殖, S 期阻滞	32
	上调 PTEN, 促进与 PTEN 核共定位	NIS PTEN、NIS、PI3K/Akt	THJ-16T、THJ-21T	抑制增殖、诱导凋亡, 改善预后	33

型适配－低毒高选择性”的独特优势，这一特性不仅为甲状腺癌精准治疗提供了创新思路，也为后续研究指明了可延伸的探索维度，包括深化功能基因与信号通路的交互机制、推进纳米载体等剂型优化以提升生物利用度、设计白藜芦醇与放化疗、靶向药物的联合治疗策略等。

5 结语

白藜芦醇作为天然多酚类化合物，具有多靶点、作用层次丰富、不良反应小、整体调控等优势，在抑制甲状腺癌细胞增殖、诱导凋亡、逆转耐药、调控肿瘤微环境等多个关键环节均展现出显著活性，为甲状腺癌治疗提供了全新的研究视角，从天然活性成分出发深入探索其抗甲状腺癌机制和转化应用，已成为肿瘤领域的研究焦点之一。

白藜芦醇对甲状腺癌（甲状腺未分化癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌）、髓母细胞瘤的作用呈现出多靶点、多层次、低毒性的核心特征：机制上既能通过表观遗传调控（去甲基化）逆转维甲酸耐药，也能靶向 MAPK、PI3K/Akt/mTOR、Hippo 等

多条肿瘤关键通路，还能通过 PAX1 介导、BRAF 抑制、EMT 逆转等多样化方式调控细胞生物学行为；疗效上可覆盖维甲酸耐药、BRAF 突变、化疗耐药等临床难题，且对正常组织毒性低，联合用药潜力大；在应用上，能适配甲状腺癌多亚型治疗，同时为髓母细胞瘤等维甲酸耐药癌症提供新思路。但白藜芦醇的部分药理活性如对甲状腺癌干细胞的调控作用、肿瘤的微环境与免疫检查点抑制剂的协同机制等研究尚少，还有很多已知活性如外泌体调控功能、剂量窗口等尚未或极少用于甲状腺癌治疗研究，白藜芦醇抗甲状腺癌机制研究上仍有很大探索空间。白藜芦醇的抗甲状腺癌作用尽管已通过多种方法在细胞实验和动物实验中进行验证，但不同亚型甲状腺癌（甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、甲状腺未分化癌）中白藜芦醇作用机制的差异及其调控网络的关联性尚不清楚，这种复杂性提示需进一步研究以更加充分地了解其在不同临床亚型中的作用特点和最佳应用场景。目前针对白藜芦醇抗甲状腺癌的研究绝大部分仍依托于细胞实验或动

物实验, 缺乏大样本临床试验加以佐证, 其体内生物利用度优化、联合治疗方案的剂量窗口筛选、长期安全性评估等关键问题尚未解决, 仍需明确研究和探索方向。

更重要的是, 现有研究表明, 靶向纳米递送系统可显著提升白藜芦醇的体内生物利用度和肿瘤靶向性, 有效克服游离白藜芦醇生物利用度不足的缺陷, 同时能够逆转甲状腺未分化癌对多西他赛/阿霉素的继发性耐药, 临床一线化疗方案虽可短期抑制甲状腺未分化癌进展, 但存在严重不良反应、快速耐药等突出瓶颈, 而白藜芦醇纳米制剂安全性更高、抑瘤作用更持久, 且对耐药肿瘤依然有效, 二者作用机制高度互补^[34]。基于此, 未来可依托纳米载体的剂型优化策略, 积极推进白藜芦醇纳米制剂与化疗药物的联合应用, 从而实现减毒、增敏、克服耐药的协同治疗效果, 为甲状腺未分化癌的多机制联合治疗提供全新方向^[35-36]。提示临床上联合白藜芦醇纳米颗粒与化疗药可同时实现“降低化疗毒性、克服耐药性、增强抗癌效果”的协同作用, 为甲状腺未分化癌多机制联合治疗提供新思路

当前研究仍存在明显局限性, 研究多以体外细胞实验为主, 体内动物实验验证不足, 且部分机制研究停留在现象层面, 尚未明确关键分子的上下游调控网络, 无法全面支撑白藜芦醇的临床转化应用, 需通过构建患者来源异种移植模型、开展机制验证实验来完善证据链。若未来研究能解决这些局限性, 白藜芦醇有望成为甲状腺癌治疗中“精准靶向-协同增效”的新型天然药物, 为切实改善患者预后提供全新选择。

综上所述, 白藜芦醇已展现出抗甲状腺癌的巨大潜力, 有望提高甲状腺癌尤其是难治性亚型(如 BRAF 突变甲状腺未分化癌、维甲酸耐药甲状腺癌)患者的治疗效果, 在甲状腺癌复发转移预防等场景中仍潜力巨大。白藜芦醇的多项药理活性、低毒特性, 使其成为开发甲状腺癌补充和替代疗法的有价值候选物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵磊, 赵婷, 王恺, 等. 分化型甲状腺癌术后中医证型分布规律的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志[2026-02-27]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20260226.1138.004>.
- [2] 张芷悦, 何慧婧, 单广良, 等. 甲状腺癌的流行病学现状及其影响因素研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2025,

35(1): 21-29.

- [3] 吕恬, 王佳峰, 徐加杰, 等. 《中国肿瘤整合诊治指南—CACA 甲状腺癌诊治指南》外科部分解读 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(2): 154-159.
- [4] Zhang L X, Li C X, Kakar M U, *et al.* Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112164-112164.
- [5] Kursvietiene L, Kopustinskiene D M, Staneviciene I, *et al.* Anti-cancer properties of resveratrol: A focus on its impact on mitochondrial functions [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(12): 2056.
- [6] Mirzaei S, Gholami M H, Zabolian A, *et al.* Resveratrol augments doxorubicin and cisplatin chemotherapy: A novel therapeutic strategy [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(3): 280-306.
- [7] Yang M D, Sun Y, Zhou W J, *et al.* Resveratrol enhances inhibition effects of cisplatin on cell migration and invasion and tumor growth in breast cancer MDA-MB-231 cell models *in vivo* and *in vitro* [J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2204-2204.
- [8] 魏晓楠, 杨一琼, 蔡雅慧, 等. 白藜芦醇的多效抗肿瘤作用: 机制及研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16: 964-972.
- [9] Gao D, Herman J G, Guo M. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 37331-37346.
- [10] Bhal S, Das B, Sinha S, *et al.* Resveratrol nanoparticles induce apoptosis in oral cancer stem cells by disrupting the interaction between β -catenin and GLI-1 through p53-independent activation of p21 [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(7): 167.
- [11] Wang H, Jia R, Lv T, *et al.* Resveratrol suppresses tumor progression via inhibiting STAT3/HIF-1 α /VEGF pathway in an orthotopic rat model of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 7057-7063.
- [12] 李非鸿, 王宇. 白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(5): 1315-1320.
- [13] Liu X, Li H, Wu M L, *et al.* Resveratrol reverses retinoic acid resistance of anaplastic thyroid cancer cells via demethylating CRABP2 gene [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 734.
- [14] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [15] Dhillon A S, Hagan S, Rath O, *et al.* MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3279-3290.
- [16] Hepworth E M W, Hinton S D. Pseudophosphatases as regulators of MAPK signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,

- 22(22): 12595.
- [17] Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(11): 875-885.
- [18] 路铁, 张维维, 李振东. 白藜芦醇介导 PAX1 调节 MAPK 信号通路抑制甲状腺乳头状癌发展 [J]. 解剖科学进展, 2025, 31(6): 844-848.
- [19] Kocabas G U, Blatti A K, Berdeli A, *et al.* MAPK pathway and NIS in B-CPAP human papillary thyroid carcinoma cells treated with resveratrol [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 263: 155623.
- [20] Zou S, Tong Q, Liu B, *et al.* Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.
- [21] 陆梦迪. 白藜芦醇双重抑制 MAPK 和 STAT3 信号通路的抗 BRAF 突变未分化甲状腺癌作用 [D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
- [22] 毛姗, 李扬, 丁韩梦, 等. 白藜芦醇对小鼠甲状腺乳头癌细胞移植瘤的抑制作用及机制研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11): 1770-1777.
- [23] Bian P, Hu W, Liu C, *et al.* Resveratrol potentiates the anti-tumor effects of rapamycin in papillary thyroid cancer: PI3K/AKT/mTOR pathway involved [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689: 108461.
- [24] 刘卫国, 张情, 侯俊杰, 等. 白藜芦醇对人甲状腺乳头状癌细胞 IHH4 细胞恶性生物学特征及 PI3K/Akt 信号通路影响 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1647-1653.
- [25] Xu G, Chen J, Wang G, *et al.* Resveratrol inhibits the tumorigenesis of follicular thyroid cancer via ST6GAL2-regulated activation of the hippo signaling pathway [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 16: 124-133.
- [26] 艾尼·沙塔尔, 张建庆, 丁伟, 等. 白藜芦醇增加甲状腺癌 SW579 细胞放射敏感性的机制 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 240-244.
- [27] 凌科技, 肖旭平, 刘斌. 白藜芦醇对甲状腺癌 SW579 细胞株的抗肿瘤作用及机制探讨 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(12): 650-653.
- [28] 李碧慧. 白藜芦醇对甲状腺癌 SW579 细胞凋亡的诱导作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 695-697.
- [29] Hosseinimehr S J, Hosseini S A. Resveratrol sensitizes selectively thyroid cancer cell to 131-iodine toxicity [J]. *J Toxicol*, 2014, 2014: 839597.
- [30] 刘诗韵, 刘仁炎, 明庭文, 等. 白藜芦醇靶向 FLG 抑制甲状腺癌细胞增殖、侵袭及迁移 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44: 2606-2611.
- [31] 黄丽群, 谢龙, 张冠杰, 等. 白藜芦醇下调 E 盒结合锌指蛋白 1 表达对甲状腺癌细胞侵袭、迁移的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2035-2038.
- [32] 高月, 李玉凤. 白藜芦醇对甲状腺鳞癌细胞株 SW579 生长及 CDC25B 蛋白表达的影响 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(5): 4-7.
- [33] Xiong L, Nie J H, Lin X M, *et al.* Biological implications of PTEN upregulation and altered sodium/iodide symporter intracellular distribution in resveratrol-suppressed anaplastic thyroid cancer cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11(23): 6883-6891.
- [34] Xiong L, Lin X M, Nie J H, *et al.* Resveratrol and its nanoparticle suppress doxorubicin/docetaxel-resistant anaplastic thyroid cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nanotheranostics*, 2021, 5(2): 143-154.
- [35] 梅雨桐, 付雨晗, 佟大鹏, 等. 白藜芦醇纳米递送系统在肿瘤治疗中多元化释放策略的研究进展 [J]. 药学报, 2026, 61(3): 767-777.
- [36] 宋亚楠, 朱玲, 张晖, 等. 4 种白藜芦醇蛋白纳米颗粒的生物可及性研究 [J]. 中国食品学报, 2025, 25(1): 103-112.

【责任编辑 解学星】