

白藜芦醇治疗皮肤肿瘤的药理作用研究进展

谭 源¹, 黄 欣², 胡 强^{3*}

1. 电子科技大学 医学院, 四川 成都 611731

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 皮肤科, 四川 成都 610072

3. 重庆市垫江县新民中心卫生院 中医科, 重庆 408300

摘 要: 皮肤肿瘤主要包括黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌, 常用治疗药物包括化疗药物、靶向药物和免疫检查点抑制剂等。白藜芦醇可通过抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤侵袭和转移、抑制血管形成、调控氧化应激反应、减轻皮肤炎症损伤、促进肿瘤细胞凋亡、调控免疫功能、联合增敏发挥抗皮肤肿瘤的作用。总结了白藜芦醇治疗皮肤肿瘤的药理作用研究进展, 以期为其向临床皮肤科抗肿瘤辅助用药的转化提供依据。

关键词: 白藜芦醇; 皮肤肿瘤; 细胞增殖; 肿瘤侵袭; 肿瘤转移; 血管形成; 氧化应激; 炎症损伤; 细胞凋亡; 免疫功能; 增敏

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)09-2737-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.041

Research progress on pharmacological effects of resveratrol in treatment of skin tumors

TAN Yuan¹, HUANG Xin², HU Qiang³

1. Medical College, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China

2. Department of Dermatology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Dianjiang County Xinmin Central Health Center, Chongqing 408300, China

Abstract: Skin tumors mainly include melanoma and non-melanoma skin cancer. The commonly used therapeutic drugs for skin tumors include chemotherapy drugs, targeted drugs, and immune checkpoint inhibitors. Resveratrol can exert anti-skin tumors effects by inhibiting tumor cell proliferation, preventing tumor invasion and metastasis, suppressing angiogenesis, regulating oxidative stress response, alleviating skin inflammatory damage, promoting tumor cell apoptosis, regulating immune function, and combining sensitization. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of resveratrol in treatment of skin tumors, in order to provide a basis for the transformation of resveratrol into clinical dermatological anti-tumor adjuvant drugs.

Key words: resveratrol; skin tumor; cell proliferation; tumor invasion; tumor metastasis; angiogenesis; oxidative stress response; inflammatory injury; cell apoptosis; immune function; sensitization

皮肤肿瘤是来源于表皮、附属器、黑色素细胞等结构的一类常见肿瘤性疾病, 主要包括黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌(如基底细胞癌、鳞状细胞癌)^[1]。皮肤肿瘤发生、发展涉及多因素共同作用, 除紫外线长期暴露外, 还与遗传易感性、免疫状态、慢性炎症等因素密切相关, 肿瘤细胞增殖失控、凋

亡逃逸、血管生成增强、免疫监视功能减弱等是其进展的主要生物学基础^[2]。目前, 皮肤肿瘤的常用治疗药物包括化疗药物(如达卡巴嗪、多柔比星)、靶向药物(如维莫非尼、达拉非尼、曲美替尼)和免疫检查点抑制剂(如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)等, 尽管上述治疗药物在一定程度上改善了患

收稿日期: 2026-04-27

作者简介: 谭 源(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为皮肤学与性病。E-mail: 18996100561@163.com

*通信作者: 胡 强(1984—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为中医与皮肤病。E-mail: 3105716939@qq.com

者预后,但仍存在耐药、不良反应、疗效个体差异等问题^[3]。白藜芦醇作为一种天然多酚类化合物,广泛存在于葡萄、虎杖等植物中,具有抗氧化、抗炎、调节代谢、心血管保护等多种药理作用^[4]。近年来研究显示,白藜芦醇在代谢性疾病、心血管疾病、炎症相关疾病中表现出一定的生物活性,并在肿瘤相关领域亦开展了初步临床应用探索^[5-7]。白藜芦醇可通过抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤侵袭和转移、抑制血管形成、调控氧化应激反应、减轻皮肤炎症性损伤、促进肿瘤细胞凋亡、调控免疫功能、联合增敏发挥抗皮肤肿瘤的作用。本文总结了白藜芦醇治疗皮肤肿瘤的药理作用研究进展,以期为其向临床皮肤科抗肿瘤辅助用药的转化提供依据。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 细胞周期阻滞

皮肤肿瘤细胞的无限增殖能力与其细胞周期检查点的失调密切相关,周期进程失控是皮肤肿瘤恶性增殖的核心特征^[8]。杨田野^[9]使用 10~100 $\mu\text{g/mL}$ 白藜芦醇包覆金纳米花 (Au@Res NFs) 干预人恶性黑色素瘤 A375 细胞 24 h,发现 Au@Res NFs 可将肿瘤细胞周期阻滞在 S 期,有效抑制肿瘤细胞的增殖进程。孟德萍等^[10]使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人黑色素瘤 WM239 细胞 48 h,发现白藜芦醇可剂量相关地增加处于 G_0/G_1 期的细胞比例,并减少处于 S 期和 G_2/M 期的细胞比例,将细胞周期有效阻滞于 G_0/G_1 期,剂量和时间相关降低细胞活力,有效抑制肿瘤细胞的增殖。Marinheiro 等^[11]使用 400 $\mu\text{g/mL}$ 负载白藜芦醇介孔二氧化硅纳米颗粒 (MSN/RES40)、700 $\mu\text{mol/L}$ 未封装白藜芦醇分别干预人 A375、MNT-1 黑色素瘤细胞 72 h,发现两种形式的白藜芦醇均可通过剂量相关降低细胞活力,有效抑制肿瘤细胞增殖,且 A375 细胞对白藜芦醇的抑制作用更敏感。Yang 等^[12]使用 10~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人恶性黑色素瘤 A375 细胞 72 h,发现白藜芦醇可将细胞周期阻滞在 G_1 期,下调细胞周期蛋白 Cyclin D1 和原钙黏蛋白 PCDH9 表达,有效调控细胞的周期进程,抑制肿瘤细胞增殖。胡蕴绮^[13]使用 2、8、50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人皮肤鳞状细胞癌 SCC1 细胞 24 h,发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中 Cyclin B 和 cdc2 蛋白表达,将细胞周期阻滞在 G_2/M 期,有效抑制肿瘤细胞增殖。

1.2 调控肿瘤抑制蛋白

肿瘤抑制蛋白功能减弱或失活可削弱细胞对

DNA 损伤和异常增殖的监控能力,是皮肤肿瘤发生的重要分子基础^[14]。Islam 等^[15]使用 50 mg/kg 白藜芦醇 ip 干预 C57BL/6 小鼠 B16F10 黑色素瘤移植瘤模型 3 周,发现白藜芦醇可上调肿瘤组织中肿瘤抑制蛋白 p53 及其下游效应蛋白 p21 的表达,激活 DNA 损伤反应通路,有效调控细胞周期。Yu 等^[16]使用 20~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16 细胞 2 周,发现白藜芦醇可抑制 SHCBP1 蛋白的表达,进而下调下游细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路的磷酸化水平,上调细胞周期负调控蛋白 p21、p27 和 p53 的表达,并下调正调控蛋白 Cyclin D1 的表达,将细胞周期有效阻滞在 G_1 期,抑制细胞增殖。孙志阳^[17]使用 20~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16 细胞 24 h,发现白藜芦醇可上调细胞周期负调控蛋白 p21、p27 和 p53 的表达,并下调正调控蛋白 Cyclin D1 的表达,有效将细胞周期阻滞在 G_1 期,抑制细胞增殖。

1.3 抑制 ERK 信号通路活化

ERK 通路异常激活是皮肤恶性肿瘤常见分子事件,持续磷酸化会驱动下游转录因子诱导细胞无节制扩增^[18]。雷明君^[19]使用 1~15 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人 HT-144 黑色素瘤细胞 24 h,发现白藜芦醇处理可下调 p-ERK,并上调 p-有丝分裂原激活蛋白激酶 (MEK) 1/2 的蛋白表达,剂量相关降低细胞存活率,有效抑制肿瘤细胞的增殖,抑制黑色素的生物合成。

1.4 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路活化

PI3K/Akt/mTOR 信号轴作为调控细胞生长、代谢的关键枢纽,在皮肤癌细胞的存活、耐药性、蛋白质合成中起着决定性作用^[20]。何国慧等^[21]使用 10~200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人黑色素瘤 A375 细胞 24 h,发现白藜芦醇可剂量相关降低 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白和周期蛋白 CyclinD1 的表达,并上调周期抑制因子 P21 的表达,剂量相关增加处于 G_0/G_1 期的细胞比例,并减少处于 S 期和 G_2/M 期的细胞比例,将细胞周期有效阻滞于 G_0/G_1 期,发挥抑制细胞增殖的作用。

1.5 抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路活化

持续激活 STAT3 转录因子能够逃避免疫监视,并促进抗凋亡基因表达,是维持皮肤肿瘤增殖潜能的重要机制^[22]。钟鸣骏^[23]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦

醇干预人永生表皮细胞 HaCaT 和皮肤鳞状细胞癌细胞 Colo16、SCC-1、SCC-12、SCC-13 48 h, 发现白藜芦醇可抑制 STAT3 信号通路的活化和核转位, 提高抑癌基因 ARHI 的 mRNA 和蛋白的表达, 有效上调抑癌基因 ARHI 的表达, 将肿瘤细胞周期阻滞在 G₁ 期, 发挥抗肿瘤作用。

1.6 抑制表皮鸟氨酸脱羧酶活性

鸟氨酸脱羧酶是多胺合成的限速酶, 其活性的异常升高与皮肤化学致癌过程中的细胞快速更新、肿瘤负荷增加密切相关^[24]。Arora 等^[25]使用 0.5、1.0 μg/kg 磷酸钙包封纳米白藜芦醇局部涂抹干预二甲苯并蒽/佛波酯诱导的小鼠皮肤癌模型 18 周, 发现纳米白藜芦醇可显著抑制表皮鸟氨酸脱羧酶活性和胸苷掺入, 有效抑制细胞增殖相关的生物标志物, 显著降低肿瘤发生率和肿瘤负荷。

1.7 抑制酪氨酸酶活性

酪氨酸酶是黑色素合成的关键酶, 其活性变化不仅参与色素代谢, 也与黑色素瘤的生物学行为相关^[26]。刘心霞^[27]使用 50、100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预 B16F10 黑色素瘤移植瘤 C57BL/6 小鼠 21 d, 发现白藜芦醇可抑制肿瘤细胞增殖, 直接抑制肿瘤组织中酪氨酸酶的活性(而不影响其 mRNA 和蛋白表达), 减少黑色素合成。刘蜀坤等^[28]使用 12.5~200.0 μmol/L 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16 细胞 24、48 h, 发现白藜芦醇可通过抑制酪氨酸酶活性来减少黑色素的生成, 剂量和时间相关降低细胞存活率, 有效抑制肿瘤细胞的增殖。

1.8 调控表观遗传

表观遗传异常(如 DNA 甲基化、miRNA 失衡)可在不改变基因序列的情况下调控肿瘤相关基因表达, 参与皮肤肿瘤发生、发展^[29]。康斯斯^[30]使用 20~80 μmol/L 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞 48 h, 发现白藜芦醇可剂量相关减弱 RUNX3 基因启动子的甲基化条带, 增强非甲基化条带, 有效降低该基因启动子甲基化水平, 抑制移植瘤的生长。李燕华等^[31]使用 100 μmol/L 白藜芦醇干预人黑色素瘤 A375 细胞 48 h, 发现白藜芦醇可上调 miR-506 的表达, 有效降低细胞的 MTT 吸光度值和克隆形成率, 抑制肿瘤细胞的增殖和克隆形成能力。Zhang 等^[32]使用 40 μmol/L 白藜芦醇干预人皮肤鳞状细胞癌 HSC-5 细胞 24 h, 发现白藜芦醇可上调 miR-126 抑制 Wnt/β-catenin 信号通路, 剂量相关降低细胞增殖率, 有效发挥抗皮肤鳞状细胞癌作用。

2 抑制肿瘤侵袭和转移

2.1 直接抑制细胞迁移、侵袭、黏附

肿瘤细胞迁移、侵袭、黏附能力的增强是皮肤肿瘤突破原发部位限制并形成远处定植和转移的关键生物学基础^[33]。Gong 等^[34]使用 100 μmol/L 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞和人黑色素瘤 A375 细胞 24 h, 发现白藜芦醇可降低细胞的迁移和侵袭数量, 有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。刘中洋等^[35]使用 100 μmol/L 白藜芦醇干预人口腔黏膜恶性黑色素瘤 Mm9h-1 细胞 48 h, 发现白藜芦醇可降低细胞的迁移率, 减少穿膜细胞数量, 有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。顾煜琛^[36]使用 5~50 μmol/L 白藜芦醇干预小鼠 B16BL6、人 A375、M14、MV3 黑色素瘤细胞 4 h, 发现白藜芦醇可降低细胞与基质的黏附力, 并减弱细胞间的聚集程度, 有效抑制肿瘤细胞的黏附和聚集能力。

2.2 抑制基质金属蛋白酶(MMP)的表达

MMP 能够降解细胞外基质和基底膜成分, 为肿瘤细胞的侵袭和迁移清除物理屏障, 其过表达与肿瘤的高侵袭性密切相关^[37]。李燕华等^[30]使用 100 μmol/L 白藜芦醇干预人黑色素瘤 A375 细胞 48 h, 发现白藜芦醇可上调 miR-506 的表达, 有效降低细胞的迁移率和侵袭数目, 并下调侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的水平, 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。Zhang 等^[32]使用 40 μmol/L 白藜芦醇干预人皮肤鳞状细胞癌 HSC-5 细胞 24 h, 发现白藜芦醇可减少迁移和侵袭的细胞数量, 并下调侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。

2.3 抑制上皮-间质转化进程

上皮-间质转化是上皮来源肿瘤细胞获得高迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 与肿瘤的局部浸润和远处转移起始直接相关^[38]。任建文等^[39]使用 50 μmol/L 白藜芦醇干预缺氧条件下培养的人皮肤黑色素瘤 A375 细胞 48 h, 发现白藜芦醇可下调缺氧诱导因子低氧诱导因子-1α(HIF-1α)的表达, 并进而下调间质标志蛋白 Vimentin、上调上皮标志蛋白 E-cadherin 表达, 抑制由缺氧诱导的上皮-间质转化过程, 以降低肿瘤细胞的侵袭和转移。梁敬^[40]使用 25~100 μmol/L 白藜芦醇干预经 RAW 264.7 培养的小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞 24 h, 发现白藜芦醇可抑制 S1PR1 过表达引起的 p-STAT3 表达升高, 干预 S1P/S1PR1/STAT3 信号通路, 剂量相关上

调上皮标志蛋白 E-cadherin, 并下调间质标志蛋白 Vimentin 表达, 有效逆转肿瘤微环境诱导的上皮-间质转化, 有效抑制肿瘤微环境诱导的细胞迁移和侵袭。

2.4 调控 ERK 蛋白

ERK 信号作为细胞对外界刺激的应答通路之一, 可整合多种信号, 并参与侵袭和转移相关表型的调控^[41]。孙正杨等^[42]使用 60、80 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人葡萄膜黑色素瘤 MUM2B 细胞 4 h, 发现白藜芦醇可增加 p-ERK 的蛋白表达水平, 下调侵袭转移相关蛋白 (Epha2、E-cadherin) 和基因 (MMP-2、MMP-9、PCNA) 表达水平, 有效抑制了肿瘤细胞的迁移。孙志阳^[17]使用 20~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16 细胞 24 h, 发现白藜芦醇可抑制 SHCBP1 蛋白表达水平, 进而下调 ERK1/2 和 Akt 信号通路的磷酸化水平, 最终抑制 B16 细胞的活力、集落形成和迁移能力, 抑制肿瘤的侵袭和转移表型。

3 抑制血管形成

皮肤肿瘤的持续扩张依赖于异常增生的血管系统提供代谢支持, 以血管内皮生长因子 (VEGF) 为核心的信号通路异常激活是驱动肿瘤组织内微血管高密度生成的关键作用机制^[43]。马昌^[44]使用 50、100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预 C57BL 小鼠 B16F10 黑色素瘤移植瘤模型 3 周, 发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中促血管生成因子 MMP-2 和 VEGF 的蛋白表达, 剂量相关降低肿瘤组织的微血管密度, 有效抑制肿瘤血管生成, 发挥抗肿瘤作用。刘心霞^[27]使用 50、100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预 B16F10 黑色素瘤移植瘤 C57BL/6 小鼠 21 d, 发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中血管内皮生长因子 A (VEGFA) 的表达水平, 有效发挥抗血管生成作用。Ma 等^[45]使用负载白藜芦醇的 PVP/Poloxamer 407 纳米纤维局部涂抹干预艾氏腹水癌细胞诱导的皮肤癌小鼠 14 d, 发现白藜芦醇纳米纤维可显著降低小鼠肿瘤组织中 VEGF 蛋白水平, 有效抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖。

4 调控氧化应激反应

4.1 杀伤肿瘤细胞

恶性黑色素瘤细胞对氧化负荷表现出高度敏感性, 胞内活性氧水平的急剧升高能够有效抑制关键代谢酶活性, 阻断肿瘤的生长进程^[46]。Synowicz-Wojtarowicz 等^[47]使用 500 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人

C32 和 Colo829 黑色素瘤细胞 24 h, 发现白藜芦醇可显著降低细胞内关键抗氧化酶超氧化歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、过氧化氢酶 (CAT) 的活性, 并同时升高脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 的浓度和消耗总抗氧化状态, 有效破坏肿瘤细胞的氧化还原平衡, 引发强烈的氧化应激, 发挥抗癌作用。

4.2 减轻皮肤细胞损伤

皮肤组织在受到物理或化学致癌因子刺激时, 抗氧化酶系的耗竭会导致氧化损伤不断累积, 维持胞内氧化还原平衡是保护上皮细胞功能完整性的基础^[48]。孙正杨^[49]使用 10~80 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人葡萄膜黑色素瘤 MUM2B 细胞 4 h, 发现白藜芦醇可降低氧化应激相关蛋白 (HIF-1 α 、SOD2) 和基因 (HIF-1 α 、HO1) 的表达, 减少细胞内活性氧 (ROS) 水平, 并降低线粒体膜电位, 有效减轻肿瘤细胞的氧化应激。Iqbal 等^[50]使用负载 0.5 mg/g 白藜芦醇的脂质纳米载体凝胶局部涂抹干预中波紫外线诱导的瑞士白化小鼠皮肤癌模型 8 周, 发现该制剂可显著升高皮肤组织中 SOD、CAT、谷胱甘肽 (GSH) 的活性, 并降低硫代巴比妥酸反应物的水平, 有效增强机体的抗氧化防御能力, 并减轻脂质过氧化损伤。

5 减轻皮肤炎性损伤

慢性炎症被视为皮肤肿瘤演进的促进剂, 其中转录因子核因子- κB (NF- κB) 的持续激活和环氧合酶-2 (COX-2) 的过度表达共同构成了促癌微环境, 导致组织持续性损伤, 并诱发细胞恶性转化^[51]。Samir 等^[52]使用负载 1 mg/kg 白藜芦醇的侵袭体凝胶局部涂抹干预艾氏腹水癌细胞诱导的皮肤癌小鼠模型 21 d, 发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中促炎蛋白 NF- κB 的表达, 发挥抗炎作用, 显著减轻皮肤组织的炎性损伤。Iqbal 等^[50]使用负载 0.5 mg/g 白藜芦醇的脂质纳米载体凝胶局部涂抹干预中波紫外线诱导的瑞士白化小鼠皮肤癌模型 8 周, 发现该制剂可显著降低皮肤组织中促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 α 的水平, 升高抗炎细胞因子 IL-10 水平, 减轻皮肤损伤。刘心霞^[27]使用 50、100 mg/kg 白藜芦醇 ig 干预 C57BL/6 小鼠 B16F10 黑色素瘤移植瘤模型 21 d, 发现白藜芦醇可剂量相关降低肿瘤组织中 COX-2 的酶活性, 并下调其 mRNA 和蛋白表达, 发挥抗炎作用。

6 促进肿瘤细胞凋亡

6.1 激活线粒体凋亡途径

线粒体介导的内源性凋亡通路是细胞程序性死亡的重要执行途径,其异常调控与皮肤肿瘤细胞凋亡逃逸密切相关^[53]。Islam 等^[15]使用 50 mg/kg 白藜芦醇 ip 干预 C57BL/6 小鼠 B16F10 黑色素瘤移植瘤 3 周,发现白藜芦醇可上调肿瘤组织中促凋亡蛋白的表达,并下调抗凋亡蛋白的水平,激活内源性凋亡通路,有效诱导肿瘤细胞凋亡。刘浩等^[54]使用 80、160 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人黑色素瘤细胞株 Mel-RM 和 MM200 24 h,发现白藜芦醇可降低细胞线粒体膜电位、并激活半胱天冬酶 (Caspase) -3 的活性,有效诱导肿瘤细胞发生凋亡,以浓度和时间相关降低肿瘤细胞存活率。郝玉琴等^[55]使用 20、40 $\mu\text{g/g}$ 白藜芦醇 ip 干预人皮肤鳞状细胞癌 A431 裸鼠移植瘤模型 14 d,发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达,并上调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达,有效提高肿瘤细胞的凋亡指数,最终抑制移植瘤的体积和质量增长。刘中洋等^[35]使用 100~150 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人口腔黏膜恶性黑色素瘤 Mm9h-1 细胞 48 h,结果白藜芦醇可激活 Caspase 依赖的凋亡通路,上调凋亡相关蛋白 cleaved PARP 和 cleaved Caspase-3 的表达,诱导肿瘤细胞凋亡,可浓度和时间相关降低细胞存活率。杨田野^[9]使用 5 mg/mL 白藜芦醇包覆金纳米花 (Au@Res NFs) 尾 iv 干预 A375 移植瘤 Balb/c nude 小鼠 16 d,发现 Au@Res NFs 可上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,诱导肿瘤细胞大面积凋亡,有效抑制移植瘤的生长。胡蕴绮^[13]使用 2、8、50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人皮肤鳞状细胞癌 SCC1 细胞 24 h,发现白藜芦醇可浓度相关提高细胞凋亡率,上调 p53、p21、Bax、Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达,有效诱导肿瘤细胞凋亡。严月华等^[56]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人恶性黑色素瘤 A375 细胞 24 h,发现白藜芦醇可剂量相关增加早期凋亡细胞比例和总凋亡率,诱导典型的凋亡细胞形态,有效诱导肿瘤细胞发生凋亡,且该抑制作用主要通过诱导早期凋亡实现。

6.2 下调 NF- κ B 的活性

NF- κ B 信号通路在调控炎症反应和细胞存活中具有关键作用,其持续激活可抑制凋亡并促进肿瘤进展^[57]。Samir 等^[52]使用负载 1 mg/kg 白藜芦醇的

侵袭体凝胶局部涂抹干预艾氏腹水癌细胞诱导的皮肤癌小鼠 21 d,发现白藜芦醇可下调肿瘤组织中促炎蛋白 NF- κ B 的表达,上调肿瘤组织中促凋亡基因 Bax 和 Caspase-3 的表达,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平,诱导肿瘤细胞凋亡。Ma 等^[45]使用负载白藜芦醇的 PVP/Poloxamer 407 纳米纤维局部涂抹干预艾氏腹水癌细胞诱导的皮肤癌小鼠模型 14 d,发现该制剂可下调肿瘤组织中促炎转录因子 NF- κ B 的蛋白水平,上调肿瘤组织中促凋亡蛋白 Caspase-3 和基因 Bax、Caspase-3 的表达,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平,有效诱导肿瘤细胞凋亡。

6.3 下调 mTOR 的活性

mTOR 信号通路为细胞生长、代谢调控核心节点,其异常活化有助于肿瘤细胞维持存活优势^[56]。Gong 等^[34]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞 24 h,发现白藜芦醇可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,上调 Beclin-1 和 LC3-II/LC3-I 比率,下调 p62 表达,并增加 LC3 阳性斑点,促进黑色素瘤细胞凋亡。杨洪秋^[59]使用 25~200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人黑色素瘤 A375 细胞 24 h,发现白藜芦醇可上调 PTEN 蛋白表达、下调 p-Akt 和 p-mTOR 的蛋白表达,同时上调促凋亡蛋白 Bax、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,剂量相关提高细胞凋亡率。孙正杨^[42]使用 10~80 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人葡萄膜黑色素瘤 MUM2B 细胞 4 h,发现白藜芦醇可下调 p-mTOR 蛋白表达,导致自噬底物 P62 蓄积和自噬标记蛋白 LC3B-II 减少,有效抑制肿瘤细胞自噬。

6.4 上调 miR-492 的表达

miRNA 在皮肤肿瘤发生、发展中通过调控靶基因表达参与细胞命运决定,其中 miR-492 与皮肤肿瘤凋亡过程密切相关^[60]。Zhao 等^[61]使用 80 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预人恶性黑色素瘤 A375 和 SK-MEL-28 细胞 48 h,发现白藜芦醇可上调 miR-492 的表达,并上调促凋亡蛋白和下调抗凋亡蛋白的表达,时间相关增加细胞凋亡率。

7 调控免疫功能

皮肤肿瘤微环境中的免疫抑制状态常导致抗原特异性 T 细胞无法有效识别并杀伤病变细胞,重建胞内免疫识别信号对于激活宿主的抗肿瘤免疫应答至关重要^[62]。Morehead 等^[63]使用 30~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预小鼠 B16-F10 和人 A375、MeWo 黑色素瘤细胞 48 h,发现白藜芦醇可激活 STING 信号通路,上调干扰素- β 和干扰素刺激基因

的表达,并以干扰素依赖和干扰素独立的方式增加肿瘤细胞表面 MHC-I 分子的表达,显著增强抗原特异性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

8 增敏作用

肿瘤治疗过程中,细胞间通讯、信号传导网络的改变可影响药物效应的传递和放大,从而调控整体治疗反应^[64]。Chen 等^[65]使用 200 mg/kg 白藜芦醇 ip 给药联合 50 mg/kg 更昔洛韦干预黑色素瘤小鼠 16 d,发现白藜芦醇可增强间隙连接细胞间通讯,在体内协同增强 TK/GCV 自杀基因系统的抗肿瘤效果,显著降低肿瘤质量和体积,提高 TK 阴性细胞的凋亡率。

9 结语

研究表明,白藜芦醇可通过多层面调控肿瘤相关生物学过程,包括抑制肿瘤细胞增殖、干预侵袭转移过程、抑制血管生成、调节氧化应激反应、减轻炎性损伤、诱导细胞凋亡以及参与免疫调控等,从多个环节影响肿瘤进展。目前研究仍存在一些局限。一方面,多数证据来源于体外实验或动物模型,研究条件差异较大,结果之间缺乏可比性;另一方面,给药方式和剂量选择不统一,难以形成稳定的参考范围。此外,部分研究集中于单一信号通路,对多通路之间的协同关系关注不足。未来研究可在以下方面进一步深入:其一,结合临床样本开展验证性研究,以提高结论的转化价值;其二,优化给药方式和剂型,提高体内利用度;其三,从网络调控角度出发,探索不同信号通路之间的联动关系,以更贴近肿瘤发生、发展的真实状态。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kalmykova A V, Baranovska-Andrigo V, Michal M. Update on cutaneous mesenchymal tumors in the 5th edition of WHO classification of skin tumors with an emphasis on new fusion-associated neoplasms [J]. *Virchows Arch*, 2024, 485(5): 777-792.
- [2] Hasan N, Nadaf A, Imran M, et al. Skin cancer: Understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 168.
- [3] Connor C, Carr Q L, Sweazy A, et al. Clinical approaches for the management of skin cancer: A review of current progress in diagnosis, treatment, and prognosis for patients with melanoma [J]. *Cancers*, 2025, 17(4): 707.
- [4] 蒋湘勇, 吴锦洲, 梁焱鹏, 等. 白藜芦醇抗前列腺癌的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(11): 2946-2953.
- [5] 吴春福, 杨静玉, 王芳, 等. 白藜芦醇的植物来源、药理活性及应用(英文) [J]. *中国天然药物*, 2013, 11(1): 1-15.
- [6] 李燕燕, 曾福斌, 何洁, 等. 白藜芦醇联合放射治疗的增效减毒作用研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(21): 8043-8054.
- [7] 王真, 陈立伟. 白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 445-452.
- [8] Wang Y, Xu X, Jiang G. Microplastics exposure promotes the proliferation of skin cancer cells but inhibits the growth of normal skin cells by regulating the inflammatory process [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 267: 115636.
- [9] 杨田野. 白藜芦醇包覆的金纳米花用于 CT 成像引导的凋亡/光热协同治疗恶性黑色素瘤 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [10] 孟德萍, 邹志孟, 许晓群, 等. 白藜芦醇对黑色素瘤细胞增殖的抑制作用 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(5): 328-331.
- [11] Marinheiro D, Ferreira B J M L, Oskoei P, et al. Encapsulation and enhanced release of resveratrol from mesoporous silica nanoparticles for melanoma therapy [J]. *Materials*, 2021, 14(6): 1382.
- [12] Yang H Z, Zhang J, Zeng J, et al. Resveratrol inhibits the proliferation of melanoma cells by modulating cell cycle [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2020, 71(1): 84-93.
- [13] 胡蕴绮. 白藜芦醇在体外及体内对皮肤鳞状细胞癌的抗肿瘤效应及机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [14] 王应权, 王晨霞, 李强, 等. Bmi-1、ki-67 和 p53 在皮肤鳞状细胞癌组织中的表达及其意义 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(4): 758-760.
- [15] Islam S U, Al Saidi A, Akbar S, et al. Chemopreventive effects of resveratrol and curcumin on melanoma growth in C57BL/6 mice [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2025, 26(10): 3671.
- [16] Yu X, Sun Z, Nie S, et al. Effects of resveratrol on mouse B16 melanoma cell proliferation through the SHCBP1-ERK1/2 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(22): 7614.
- [17] 孙志阳. SHCBP1 介导白藜芦醇调控小鼠黑色素瘤细胞增殖及迁移的机制研究 [D]. 汉中: 陕西理工大学, 2021.
- [18] Champhekar A, Heymans R, Saco J, et al. ERK mediates interferon gamma-induced melanoma cell death [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 165.
- [19] 雷明君. 白藜芦醇对培养的 HT-144 黑色素瘤细胞黑色素生成抑制机制探讨及临床治疗色素沉着性疾病的效

- 果观察 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [20] Roy T, Boateng S T, Uddin M B, *et al.* The PI3K-Akt-mTOR and associated signaling pathways as molecular drivers of immune-mediated inflammatory skin diseases: update on therapeutic strategy using natural and synthetic compounds [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1671.
- [21] 何国慧. 白藜芦醇通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对人黑色素瘤 A375 细胞系增殖的影响研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [22] Wang H Q, Man Q W, Huo F Y, *et al.* STAT3 pathway in cancers: Past, present, and future [J]. *MedComm*, 2022, 3(2): e124.
- [23] 钟鸣骏. 白藜芦醇对人皮肤鳞状细胞癌 ARHI 表达和 STAT3 信号通路活化的双向调控作用 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [24] Sahu P N, Sen A. Preventing cancer by inhibiting ornithine decarboxylase: A comparative perspective on synthetic vs. natural drugs [J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(4): e202302067.
- [25] Arora R, Samim M. Evaluation of anti-inflammatory and anti-cancer activity of calcium phosphate encapsulated resveratrol in mouse skin cancer model [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2021, 14(1): 113-122.
- [26] Jin W, Stehbins S J, Barnard R T, *et al.* Dysregulation of tyrosinase activity: A potential link between skin disorders and neurodegeneration [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(1): 13-22.
- [27] 刘心霞. 白藜芦醇在黑色素瘤小鼠体内的药动药效及 PK-PD 结合模型研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [28] 刘蜀坤, 景林, 孟晓. 白藜芦醇对小鼠黑色素瘤细胞 B16 黑色素生成的影响及其机制研究 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(22): 4147-4150.
- [29] Sutopo N C, Kim J H, Cho J Y. Role of histone methylation in skin cancers: Histone methylation-modifying enzymes as a new class of targets for skin cancer treatment [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188865.
- [30] 康斯斯. 白藜芦醇对小鼠黑色素瘤 RUNX3 基因的作用及机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [31] 李燕华, 陈菊萍, 袁皓琛, 等. 白藜芦醇调控 miR-506 对黑色素瘤细胞增殖、迁移、侵袭的影响及机制 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 1-5.
- [32] Zhang B, Najafi M L. Resveratrol inhibits skin squamous cell carcinoma proliferation, migration and invasion through up-regulating miR-126 [J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(5): 142-147.
- [33] Liu K, Gao X, Kang B, *et al.* The role of tumor stem cell exosomes in cancer invasion and metastasis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836548.
- [34] Gong C, Xia H. Resveratrol suppresses melanoma growth by promoting autophagy through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1878-1886.
- [35] 刘中洋, 杨志恒, 宋宁扬, 等. 白藜芦醇联合 NVP-BEZ235 对口腔黏膜恶性黑色素瘤抑制作用的实验研究 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2025, 35(6): 1-7.
- [36] 顾煜琛. 白藜芦醇对黑色素瘤细胞黏附生物学行为的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(1): 92-94.
- [37] Fujimura T. Stromal factors as a target for immunotherapy in melanoma and non-melanoma skin cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 4044.
- [38] Hosseini K, Trus P, Frenzel A, *et al.* Skin epithelial cells change their mechanics and proliferation upon snail-mediated EMT signaling [J]. *Soft Matter*, 2022, 18(13): 2585-2596.
- [39] 任建文, 崔欣. 白藜芦醇对缺氧诱导的皮肤黑色素瘤细胞 A375 侵袭及上皮细胞间质转化过程的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(9): 810-813.
- [40] 梁敬. 基于 S1P/S1PR1/STAT3 信号通路的白藜芦醇抗小鼠黑色素瘤细胞 B16F10 侵袭转移的作用 [D]. 济宁: 曲阜师范大学, 2020.
- [41] Khan A Q, Agha M V, Ahmad F, *et al.* Metabolomics analyses reveal the crucial role of ERK in regulating metabolic pathways associated with the proliferation of human cutaneous T-cell lymphoma cells treated with glabridin [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(9): e13701.
- [42] 孙正杨, 刘楠楠, 范学菲, 等. 白藜芦醇通过 miR-512-3P/DUSP1 轴抑制葡萄膜黑色素瘤细胞的自噬并促进细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(2): 292-298.
- [43] Malekan M, Haass N K, Rokni G R, *et al.* VEGF/VEGFR axis and its signaling in melanoma: Current knowledge toward therapeutic targeting agents and future perspectives [J]. *Life Sci*, 2024, 345: 122563.
- [44] 马昌. 白藜芦醇在黑色素瘤小鼠体内的药代动力学及其抑制血管生成的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [45] Ma Y Y, Liu Y C, Wang Y C, *et al.* Transdermal codelivery system of resveratrol nanocrystals and fluorouracil@ HP- β -CD by dissolving microneedles for cutaneous melanoma treatment [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 91: 105257.
- [46] Emanuelli M, Sartini D, Molinelli E, *et al.* The double-edged sword of oxidative stress in skin damage and melanoma: From physiopathology to therapeutical approaches [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(4): 612.
- [47] Synowiec-Wojtarowicz A, Krawczyk A, Kimsa-Dudek M. The effect of resveratrol and static magnetic field interactions on the oxidation-reduction parameters of melanoma malignant cells [J]. *Appl Sci*, 2023, 13(14): 8042.

- [48] Liu H M, Cheng M Y, Xun M H, *et al.* Possible mechanisms of oxidative stress-induced skin cellular senescence, inflammation, and cancer and the therapeutic potential of plant polyphenols [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3755.
- [49] 孙正杨. 白藜芦醇通过 miR-512-3p/DUSP1/ERK 轴抑制葡萄膜黑色素瘤细胞的自噬并促进细胞凋亡 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [50] Iqbal M K, Iqbal A, Anjum H, *et al.* Determination of *in vivo* virtue of dermal targeted combinatorial lipid nanocolloidal based formulation of 5-fluorouracil and resveratrol against skin cancer [J]. *Int J Pharm*, 2021, 610: 121179.
- [51] Zhang Y, Lu Q. Immune cells in skin inflammation, wound healing, and skin cancer [J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 115(5): 852-865.
- [52] Samir B, El-Kamel A, Zahran N, *et al.* Resveratrol-loaded invasome gel: A promising nanoformulation for treatment of skin cancer [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(12): 3354-3370.
- [53] Tsai C H, Huang H C, Lin K J, *et al.* Inhibition of autophagy aggravates *Arachis hypogaea* L. Skin extracts-induced apoptosis in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1345.
- [54] 刘浩, 蒋琛琛, 程秀, 等. 白藜芦醇对人黑色素瘤细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 998-1002.
- [55] 郝玉琴, 张国惠, 冯红霞, 等. 白藜芦醇对人皮肤鳞状细胞癌 A431 裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(7): 1-4.
- [56] 严月华, 徐丽, 吴剑波, 等. 白藜芦醇对人恶性黑色素瘤细胞 A375 增殖和凋亡的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(26): 2851-2854.
- [57] Cornice J, Verzella D, Arboretto P, *et al.* NF- κ B: governing macrophages in cancer [J]. *Genes*, 2024, 15(2): 197.
- [58] Karagianni F, Pavlidis A, Malakou L S, *et al.* Predominant role of mTOR signaling in skin diseases with therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1693.
- [59] 杨洪秋. 白藜芦醇通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导黑色素瘤 A375 细胞凋亡的研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [60] Durante G, Broseghini E, Comito F, *et al.* Circulating microRNA biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(3): 305-318.
- [61] Zhao S, Tang L, Chen W, *et al.* Resveratrol-induced apoptosis is associated with regulating the miR-492/CD147 pathway in malignant melanoma cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(4): 797-807.
- [62] Forsthuber A, Aschenbrenner B, Korosec A, *et al.* Cancer-associated fibroblast subtypes modulate the tumor-immune microenvironment and are associated with skin cancer malignancy [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9678.
- [63] Morehead L C, Koss B, Fil D, *et al.* Resveratrol induces major histocompatibility complex class I antigen presentation in a STING-dependent and independent manner in melanoma [J]. *Mol Immunol*, 2023, 163: 188-195.
- [64] Song B, Peng Y, Zheng Y, *et al.* Role of single-cell ferroptosis regulation in intercellular communication and skin cutaneous melanoma progression and immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(11): 3523-3541.
- [65] Chen Y, Li H, Zhang G, *et al.* Synergistic inhibitory effect of resveratrol and TK/GCV therapy on melanoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(6): 1489-1499.

[责任编辑 解学星]