

白藜芦醇抗前列腺癌的作用机制研究进展

蒋湘勇^{1,2}, 吴锦洲¹, 梁焱鹏¹, 康海³, 杨科¹, 杜丘¹, 李铁求^{1*}

1. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院) 泌尿外科四病区, 湖南 长沙 410002

2. 邵阳县人民医院 泌尿外科, 湖南 邵阳 422100

3. 长沙县人民医院 泌尿外科, 湖南 长沙 410100

摘要: 近年来我国前列腺癌的发病率明显上升, 开发新型治疗药物是当前前列腺癌研究的迫切需求。白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物, 能够通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬、抑制细胞迁移和侵袭、干预表观遗传重编程、靶向线粒体功能抑制前列腺癌的发生、发展。总结了白藜芦醇抗前列腺癌的作用机制研究进展, 为白藜芦醇抗前列腺癌的实验和临床研究提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 前列腺癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞迁移; 表观遗传重编程; 线粒体功能

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)11-2946-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.041

Research progress on mechanisms of resveratrol against prostate cancer

JIANG Xiangyong^{1,2}, WU Jinzhou¹, LIANG Yanpeng¹, KANG Hai³, YANG Ke¹, DU Qiu¹, LI Tieqiu¹

1. Department of Urology, Ward 4, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410002, China

2. Department of Urology, Shaoyang County People's Hospital, Shaoyang 422100, China

3. Department of Urology, Changsha County People's Hospital, Changsha 410100, China

Abstract: In recent years, the incidence rate of prostate cancer has increased significantly in China. It is urgent to develop new therapeutic drugs for prostate cancer research. Resveratrol is a natural polyphenolic compound, which can inhibit cell proliferation, induce apoptosis and autophagy, suppress cell migration and invasion, intervene in epigenetic reprogramming, and target mitochondrial function to suppress the occurrence and development of prostate cancer. This article summarizes the research progress on the mechanism of resveratrol in treatment of prostate cancer, providing reference for experimental and clinical studies of resveratrol in treatment of prostate cancer.

Key words: resveratrol; prostate cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell migration; epigenetic reprogramming; mitochondrial function

根据国际癌症研究机构的统计数据, 前列腺癌是全球 118 个国家男性中最常见的恶性肿瘤, 特别是在发达国家, 该疾病呈现出高发病率的特征^[1]。随着我国老龄化进程的加速、筛查技术的普及以及生活方式的西方化, 近年来我国前列腺癌的发病率明显上升^[2]。由于早期前列腺癌常缺乏典型临床症状, 许多患者初诊时已进展至转移性前列腺癌阶

段。对于转移性前列腺癌患者, 以雄激素剥夺疗法为代表的内分泌治疗是当前的标准治疗方案^[3]。虽然雄激素剥夺疗法能在转移性前列腺癌初期有效控制病情, 表现为前列腺特异性抗原下降、肿瘤缩小和症状缓解, 但通常无法治愈。由于雄激素受体基因的扩增、过表达、突变以及雄激素受体信号通路旁路激活^[4]等因素, 大多数转移性前列腺癌患者

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2024JJ9308); 长沙市自然科学基金项目(kq2208112); 湖南省人民医院仁术重点项目(RS2022A13); 湖南省卫生健康高层次人才支持计划资助项目(湘卫函[2023]78号); 湖南师范大学医学部 2025 年教育教学改革研究项目(32); 湖南师范大学医学部 2025 年教育教学改革研究项目(63)

作者简介: 蒋湘勇, 男, 住院医师, 硕士, 从事前列腺癌的基础、临床研究。E-mail: 1446934542@qq.com

***通信作者:** 李铁求, 男, 主任医师, 博士, 从事前列腺癌的基础和临床研究。E-mail: litieqiu@hunnu.edu.cn

在经历内分泌治疗后 1~2 年会进展为去势抵抗性前列腺癌^[5]。去势抵抗性前列腺癌患者常伴生活质量下降、病情持续恶化、生存期缩短等不良预后。因此,开发新型治疗药物是当前前列腺癌研究的迫切需求。

白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物,具有二苯乙烯结构,不仅广泛存在于葡萄、覆盆子、蓝莓等浆果类植物中,也分布于虎杖、何首乌、土茯苓等中药中。天然的白藜芦醇存在顺式和反式两种异构体,其中反式白藜芦醇因其更高的稳定性、更强的生物活性以及更丰富的天然来源,是当前研究和应用的焦点。白藜芦醇具有显著的抗氧化、神经保护活性,还可以通过调节肿瘤微环境和调控蛋白激酶 B/信号转导和转录激活因子 3 (Akt/STAT3) 等信号通路介导抗增殖、促凋亡、抑制肿瘤侵袭转移等多维度抗肿瘤机制,近年来已成为肿瘤靶向治疗和化学预防的研究热点^[6-7]。针对前列腺癌研究领域,王建良等^[8]总结了白藜芦醇在前列腺癌中的多维作用机制,包括抑制细胞增殖和迁移、诱导细胞凋亡、调控多条信号通路,揭示了其多靶点作用的特性和化学预防潜力。前列腺癌的发病机制涉及多个通路异常激活,而现有治疗手段难以攻克肿瘤异质性、耐药性等难题。近年来,天然活性成分通过同时干预多个关键靶点的特性引起了广泛关注,其中白藜芦醇能够通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬、抑制细胞迁移和侵袭、干预表观遗传重编程、靶向线粒体功能抑制前列腺癌的发生、发展。本文总结了白藜芦醇抗前列腺癌的作用机制研究进展,为白藜芦醇抗前列腺癌的实验和临床研究提供参考。

1 抑制细胞增殖

细胞增殖是生物体生长、组织修复的核心生物学过程,受细胞周期调控、生长因子信号传导和 DNA 修复机制协同调控。生理状态下,机体通过 G₁/S 和 G₂/M 检查点的精密调控来维持增殖稳态,而肿瘤发生源于该调控网络的失衡,表现为细胞周期失控、凋亡逃逸和无限增殖特性。研究证实白藜芦醇可通过干预细胞周期进程显著抑制前列腺癌细胞的增殖活性。

1.1 调控 ANO1 离子通道

钙激活氯离子通道 ANO1 是一种受钙离子调控的跨膜蛋白,具有调控细胞周期、维持酸性微环境、促进细胞迁移和侵袭等机制,目前研究发现 ANO1 的异常表达可能与肿瘤细胞的增殖密切相关^[9]。有

研究人员利用表达人源 ANO1 的 Fisher 大鼠甲状腺细胞模型和人前列腺癌 PC-3 细胞,通过电生理学、分子生物学和细胞功能实验系统揭示:在 30 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下处理 24~72 h,顺式白藜芦醇可显著抑制 ANO1 介导的氯离子电流,并下调 PC-3 细胞中 ANO1 的 mRNA 和蛋白表达,进而抑制细胞增殖;而反式白藜芦醇即使在 300 $\mu\text{mol/L}$ 高浓度下处理相同时长,仍仅表现出微弱抑制作用。这一顺式结构对 ANO1 通道功能的高效调控与传统认知中反式白藜芦醇更具生物活性的结论形成鲜明对比^[10]。

1.2 调节氧化应激和抗氧化系统

氧化应激现象源于活性氧簇 (ROS)、活性氮物质等氧化性产物的产生与消除系统间的不平衡状态^[11]。具有双重调控特性的氧化应激作用在肿瘤发生、进展机制中得以体现,影响着肿瘤细胞的增殖行为、存活状态以及转移潜能。在以 PC-3 细胞为模型的实验中,经 50~200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 72 h 后,细胞存活率呈现剂量相关下降,且白藜芦醇组细胞内 ROS 水平显著降低,同时超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽还原酶 (GR) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 等关键抗氧化酶活性均明显增强。进一步的机制研究表明,白藜芦醇能够上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 及其下游靶基因血红素氧合酶 1 (HO-1) 的表达,从而系统增强细胞的整体抗氧化防御能力。这一发现为白藜芦醇等天然多酚类化合物在化学预防、靶向抗氧化通路的联合治疗策略提供了理论支持^[12]。

1.3 干预低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) / β -catenin-雄激素受体信号轴

HIF-1 α / β -catenin 通路的异常激活与肿瘤恶性进展密切相关,靶向 HIF-1 α 或 β -catenin 已成为抗肿瘤增殖治疗的潜在策略^[13]。在去势抵抗性前列腺癌患者中,雄激素受体仍通过低水平雄激素持续激活导致前列腺组织缺氧,并诱导 HIF-1 α 高表达,并通过 β -catenin 增强雄激素受体信号。Mitani 等^[14]利用去势雄性裸鼠构建了人前列腺癌 LNCaP 细胞异种移植模型,通过 ip 方式给予 20 mg/kg 白藜芦醇,持续干预 5 周,结果表明,白藜芦醇显著抑制了肿瘤组织内 HIF-1 α 的表达,并有效阻断了 β -catenin 的核转位过程,进而削弱雄激素受体信号通路,最终抑制裸鼠中 LNCaP 肿瘤的生长。该研究揭示了白藜芦醇通过靶向缺氧微环境调控雄激素受体活性的新机制,为去势抵抗性前列腺癌的膳食干预提

供了实验支撑。值得注意的是, Wang 等^[15]也探讨了白藜芦醇对小鼠前列腺癌细胞的抑制作用及其分子作用机制, 50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 TRAMP 细胞 24 h, 结果显示白藜芦醇通过上调 HIF-1 α 的表达触发细胞内 ROS 水平升高(增加约 300%), 进而激活 p53 肿瘤抑制蛋白通路。结果表明白藜芦醇能显著抑制前列腺癌细胞的增殖活性, 诱导细胞凋亡, 并使细胞迁移能力下降约 50%。两项研究在 HIF-1 α 调控层面呈现差异性表现, 由此可见白藜芦醇抗前列腺癌的效应可能涉及多重分子机制, 具体作用机制仍需后续深入探索。

1.4 通过 SUMO 化修饰调控环氧化酶(COX)-2 功能

COX-2 可通过前列腺素 E2 (PGE2) 介导的多途径促进肿瘤细胞增殖。临床研究显示, COX-2 抑制剂可显著降低肿瘤细胞增殖活性, 提示了其抗增殖治疗潜力^[16]。Cheng 等^[17]以人前列腺癌 LNCaP 细胞为模型, 使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理细胞 24 h, 结果发现白藜芦醇通过激活细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 信号通路促进磷酸化 ERK1/2(pERK1/2)核转位, 与核内 COX-2 形成复合物。核内 COX-2 的稳定积累依赖 SUMO-1 介导的翻译后修饰(SUMO 化), 该复合物进一步结合磷酸化 p53, 激活促凋亡基因, 并抑制增殖基因的表达, 最终通过 SUMO 化 COX-2 依赖性机制抑制前列腺癌 LNCaP 细胞增殖。该研究提出 COX-2 的 SUMO 化修饰在 p53 依赖性抗肿瘤通路中的核心作用, 为靶向 COX-2 非经典功能的前列腺癌治疗策略提供了依据。

上述研究结果不仅揭示了白藜芦醇具有多途径协同抗增殖的分子机制, 包括离子通道调控、表观遗传修饰、氧化还原稳态重建、缺氧信号干预等, 更为白藜芦醇作为膳食补充剂或联合治疗策略在前列腺癌防治中的应用提供了实验依据。

2 诱导细胞凋亡和自噬

在肿瘤发生、发展进程中, 细胞凋亡现象与自噬过程之间存在着复杂的互动关系。肿瘤细胞恶性转换的关键性特征表现为凋亡逃逸现象, 这种逃逸构成了恶性转化的重要基础。自噬在肿瘤早期阶段通过清除受损的细胞器来维持基因组的稳定性, 而在肿瘤晚期则通过代谢重编程来促进肿瘤适应缺氧或营养匮乏的微环境^[18]。

2.1 调控 PYK2 介导的凋亡与自噬平衡

酪氨酸激酶 PYK2 作为黏着斑激酶(FAK)家

族成员, 通过整合细胞外信号和细胞内代谢/生存通路参与调控细胞自噬与凋亡的平衡。研究表明, PYK2 的高表达与早期宫颈癌的预后、进展相关^[19]。PYK2 激酶失活突变体(PKM)是 PYK2 的功能性突变形式, PKM 通过定点突变(如 ATP 结合域 K457A)使激酶活性丧失, 但仍保留 PYK2 的蛋白结构, 可竞争性结合野生型 PYK2 的相互作用蛋白(如 FAK、Src), 从而阻断其下游信号传导。Conte 等^[20]利用非转化人前列腺上皮细胞(EPN)、表达 PKM 的肿瘤易感型 EPN-PKM 细胞和前列腺癌 PC3 细胞, 通过使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 24~72 h 进行实验, 发现 PKM 导致基线细胞活性氧和自噬水平升高, 并调节白藜芦醇的应答强度: PKM 削弱白藜芦醇的抗氧化能力, 但增强其抑制增殖和促自噬效应。PYK2 基因沉默实验进一步验证其功能缺失可复现 PKM 表型, 表明 PYK2 是白藜芦醇治疗前列腺癌作用机制的关键介质。该研究揭示了白藜芦醇与 PYK2 在氧化应激和自噬通路中的协同作用, 强调肿瘤细胞遗传背景对药物应答的影响, 为优化白藜芦醇的临床应用、联合治疗策略奠定理论基础。

2.2 干预基质相互作用分子 1/钙池操控性钙内流(STIM1/SOCE)信号通路诱导自噬性死亡

STIM1/SOCE 通路是细胞调控钙离子(Ca^{2+})稳态的核心机制。当内质网中的 Ca^{2+} 浓度降低时, 内质网膜上的钙传感器 STIM1 通过其 EF-hand 结构域感知钙耗竭, 聚合并迁移至内质网-质膜接触点, 激活质膜上的相关钙通道, 介导细胞外 Ca^{2+} 内流以补充内质网钙库。该通路调控细胞迁移、增殖、基因转录、凋亡/自噬平衡, 与肿瘤进展、免疫逃逸和化疗耐药密切相关。Selvaraj 等^[21]采用雄激素非依赖性人前列腺癌 PC3 与 DU145 细胞系作为研究对象, 使用 10~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇进行干预, 研究发现白藜芦醇以时间相关方式下调内质网钙传感器 STIM1 的表达, 破坏其与 TRPC1-Orai1 钙通道复合物的结合, 导致内质网钙库耗竭和 SOCE 抑制, 钙稳态失衡引发内质网应激, 激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK), 并抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路, 从而解除 mTOR 对自噬的抑制作用。结果表明白藜芦醇通过靶向 STIM1/SOCE 通路诱导雄激素非依赖性前列腺癌细胞(PC3、DU145)的自噬性死亡。值得注意的是, Zhao 等^[22]发现 STIM1 表达的下调可抑制肝癌细胞凋亡

和促进转移,表明 STIM1/SOCE 通路对肿瘤细胞凋亡具有双重作用。

目前研究表明,肿瘤细胞的凋亡和自噬受到多种信号通路的调控,国内也有学者通过体外细胞实验揭示,白藜芦醇能够通过调节 Caspase-3/Bax/Bcl-2 凋亡信号通路促进前列腺癌 PC-3 细胞的增殖^[23]。未来的研究可以通过更深层次实验,如细胞器、亚细胞定位研究、代谢组学、同位素示踪等实验,进一步挖掘更全面的凋亡和自噬机制。

3 抑制细胞迁移和侵袭

肿瘤转移是癌症相关死亡的主要原因^[24],迁移和侵袭构成了肿瘤转移的关键生物学过程,两者在机制方面有明显的不同。迁移描述的是肿瘤细胞在脱离原发部位后,在趋化因子或力学信号(如基质硬度梯度)的驱动下进行的定向移动能力;相比之下,侵袭则着重于描述细胞穿透基底膜或细胞外基质的破坏性浸润行为,这需要蛋白水解酶(如基质金属蛋白酶、尿激酶型纤溶酶原激活物)的分泌和上皮-间质转化介导的黏附分子的下调来协同完成。体外研究前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力是评估其侵袭性的重要手段^[25]。

3.1 促进肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 降解以逆转上皮-间质转化进程

作为 E3 泛素连接酶的家族成员,TRAF6 通过调节核因子- κ B (NF- κ B)、MAPK 等信号通路,在炎症、免疫应答、肿瘤进展中发挥着重要作用。Khusbu 等^[26]采用 50 μ mol/L 白藜芦醇处理雄激素非依赖性人前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞 48 h,并通过 Transwell 迁移实验、划痕实验和蛋白质免疫印迹分析发现白藜芦醇通过诱导 TRAF6 的泛素化依赖性降解显著抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移能力,其具体机制包括:TRAF6 的消耗导致 Akt 磷酸化水平降低(阻断细胞周期进展),同时抑制 NF- κ B 核转位(减少促炎因子 IL-6、TNF- α 水平),并逆转上皮-间质转化进程(包括 E-钙黏蛋白上调和 N-钙黏蛋白、Snail 等间质标志物下调),从而削弱前列腺癌细胞侵袭和转移潜能。该研究揭示白藜芦醇靶向 TRAF6 的抗癌新机制,为天然产物治疗前列腺癌提供了支持。值得注意的是,有研究发现降低 TRAF6 的泛素化水平可以促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[27]。这些研究表明,TRAF6 在肿瘤中的功能具有一定的组织类型依赖性,而白藜芦醇可能通过多靶点、多通路的协同作用克服 TRAF6 功能异

质性。

3.2 抑制 Akt/miR-21 信号通路

在肿瘤的发生、发展过程中,Akt/miR-21 信号通路扮演至关重要的角色。Akt 通过与 miR-21 的相互作用来促进肿瘤细胞的存活、增殖和耐药性。程序性细胞死亡蛋白 4 (PDCD4) 是一种肿瘤抑制蛋白,通过调控基因翻译和细胞凋亡抑制肿瘤发生、转移。乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂是一种肿瘤抑制因子,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serpin) 家族,通过非酶活性机制抑制肿瘤侵袭、转移和血管生成,在前列腺癌细胞中,乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂处于低表达水平^[28]。Sheth 等^[29]基于高度侵袭性的雄激素非依赖性人前列腺癌 PC-3M-MM2 细胞系,并辅以 DU145 和 LNCaP 细胞进行对比分析。体外实验中,使用 5~100 μ mol/L 白藜芦醇处理细胞 24~72 h;体内实验中,采用 SCID 小鼠皮下移植瘤模型,通过 ig 给予 20 mg/kg 白藜芦醇进行研究。结果揭示白藜芦醇能够降低侵袭性前列腺癌细胞 (PC-3M-MM2) 中 Akt 的磷酸化水平,进而下调促癌 miR-21 的表达,这种下调作用解除了 miR-21 对肿瘤抑制因子 PDCD4 和乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂的抑制,从而抑制了癌细胞的增殖、迁移,并诱导了癌细胞的凋亡。结果表明,白藜芦醇可通过抑制 Akt/miR-21 信号通路来抑制前列腺癌的生长和转移。

3.3 调控雄激素受体/CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 轴

前列腺癌的发生、发展和治疗与雄激素受体紧密相关^[30]。雄激素受体信号的重编程能够促进前列腺癌的上皮-间质转化进程,从而增强癌细胞的迁移、侵袭能力以及向骨骼转移的趋势。CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体,其配体为 CXCL12 (SDF-1),在肿瘤细胞的增殖和转移中发挥作用^[31]。Jang 等^[32]采用 0.1 μ mol/L 双氢睾酮处理 7 d 所构建的激素刺激 LNCaP 细胞模型,并在此基础上使用 50、100 μ mol/L 白藜芦醇进行干预,结果显示双氢睾酮可通过激活雄激素受体-CXCR4 轴驱动细胞增殖、迁移和上皮-间质转化,而白藜芦醇能够上调 LNCaP 细胞中 E-钙黏蛋白的表达量,并下调 N-钙黏蛋白和波形蛋白的水平,从而逆转上皮-间质转化表型。这表明白藜芦醇通过调控雄激素受体/CXCR4 通路抑制双氢睾酮诱导的前列腺癌细胞的迁移^[32]。

3.4 双向调控肿瘤微环境

为探究前列腺癌高转移性的分子机制,Hsieh

等^[33]采用人前列腺基质细胞 (PrSC)、上皮癌细胞 (LNCaP、DU145、PC-3) 的共培养模型,一方面通过 25~50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 PrSC 细胞 1~3 d 制备条件培养基,另一方面以相同浓度处理癌细胞 2~7 d,并结合 Boyden 小室迁移实验、时间延迟显微成像和分子生物学技术研究了白藜芦醇抑制前列腺癌转移的分子机制。结果发现白藜芦醇可靶向抑制前列腺基质细胞分泌肝细胞生长因子 (HGF),阻断 HGF/c-Met 信号通路激活,且能显著上调 E-钙黏蛋白的水平,逆转上皮-间质转化进程。实验数据显示白藜芦醇可使细胞迁移能力下降 60%~80%,并降低基质穿透活性。前期研究发现白藜芦醇具有调控肿瘤微环境调控作用机制,而该研究则提出白藜芦醇双向调控肿瘤微环境的作用机制,为开发针对前列腺癌转移前微环境的新型治疗策略提供了理论支撑^[6, 33]。

3.5 抑制血管生成拟态形成

血管生成拟态是一种肿瘤细胞模拟血管结构的独特现象,其分子机制涉及上皮-间质转化的激活。血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 是钙依赖性黏附分子家族成员,特异表达于血管内皮细胞,直接参与血管生成拟态的形成和功能。血管生成拟态与肿瘤的高侵袭性、转移潜能和不良预后紧密相关,因此,针对血管生成拟态相关通路的靶向策略已成为肿瘤药物治疗的新方向^[34]。有学者以人前列腺癌 PC-3 和 DU145 细胞为模型,通过使用 10~40 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 24 h,并采用血清作为诱导剂,探究了白藜芦醇对血管生成拟态的抑制作用。实验发现白藜芦醇可调节 EphA2/twist-VE-cadherin/Akt 信号通路,抑制前列腺癌 PC-3 细胞中血清诱导的血管生成模拟现象,进而降低其转移能力。具体而言,白藜芦醇能够显著抑制前列腺癌 PC-3 细胞中血管生成拟态管状结构的形成,并在 mRNA 和蛋白水平上减少血管内皮钙黏蛋白的表达量^[35]。本研究为白藜芦醇作为一种潜在的抗肿瘤转移药物提供了新的分子机制证据,表明它可能通过针对血管生成拟态过程来克服传统抗血管生成药物的耐药性问题。

这些研究表明白藜芦醇通过多机制协同抑制前列腺癌细胞的迁移、侵袭和转移,未来可结合邻近标记技术、质谱分析动态捕获 TRAF6、血管内皮钙黏蛋白等关键靶点的泛素化修饰和互作蛋白网络,筛选出潜在调控节点,以进一步分析白藜芦醇

抑制前列腺癌转移的作用机制。

4 干预表观遗传重编程

表观遗传涉及在不改变 DNA 序列的情况下,通过化学修饰 (如 DNA 甲基化、组蛋白修饰)、非编码 RNA 的调控等机制可逆地影响基因的表达,是驱动肿瘤发生、转移和耐药性形成的关键因素^[36]。白藜芦醇作为一种天然活性成分,可通过激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 来参与表观遗传修饰^[37]。

4.1 下调转移相关蛋白 1 (MTA1) 的表达

MTA1 作为表观遗传调控的关键节点,可通过形成 MTA1/HDAC 复合体、调控 Epi-miRNAs 网络以及促进炎症信号传导驱动前列腺癌的发展和转移^[38]。Kumar 等^[39]采用人前列腺癌 LNCaP (雄激素敏感)、DU145 (雄激素非依赖) 和 PC3M (高转移) 细胞系,通过 10~40 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇及其类似物处理 24 h 进行机制研究,并在小鼠皮下、原位异种移植瘤模型中,通过 ig 途径以 50 mg/kg 的剂量给药,持续 5~7 周,评估其体内抗肿瘤效果。研究发现,白藜芦醇通过下调表观遗传调控因子 MTA1 和致癌性 miRNA (如 miR-21、miR-17-92 簇) 的表达抑制前列腺癌细胞的增殖、转移,并诱导其凋亡。

4.2 特异性调控 miR-17-PTEN 信号轴

具有致癌性的微小 RNA (miRNA),如 miR-17 家族的过表达,与 PTEN 等抑癌基因的沉默紧密相关^[40]。Kumar 等^[41]研究揭示了白藜芦醇及其甲基化类似物紫檀芪能够特异性地降低致癌性 miR-17 家族成员 (如 miR-17-5p) 的表达水平,解除其对抑癌基因 PTEN 的转录后抑制作用,进而恢复 PTEN 介导的 PI3K/Akt 信号通路的调控功能,有助于抑制肿瘤细胞的增殖,并促进其凋亡。

上述研究为白藜芦醇在表观遗传学中的干预策略和精准医学领域的应用提供了一定的理论基础,并从侧面突显了开发高生物利用度白藜芦醇类似物在临床转化中的重要性。

5 靶向线粒体功能

线粒体是一种多功能的细胞器,在多种代谢和细胞功能中扮演着关键角色。普遍观点认为,健全的线粒体功能对于肿瘤细胞的增殖至关重要,然而,线粒体功能的改变对癌症进展的影响机制尚未完全清晰。研究发现,线粒体可通过调节合成代谢、细胞内信号传导和肿瘤微环境来推动肿瘤的发生、发展。因此,线粒体代谢重编程已成为癌症治疗领域中一个极具吸引力的潜在干预窗口^[42]。

5.1 抑制线粒体膜脂质重构与 COX 活性

心磷脂是线粒体内膜的核心磷脂质，其含量的降低可能会破坏电子传递链复合体（如 COX）的稳定性。Zichri 等^[43]综合运用 LC-MS 脂质组学分析、电子顺磁共振波谱和酶活性测定技术在由人前列腺癌 PC-3 细胞及其对照构成的模型体系上展开研究，发现前列腺癌细胞线粒体膜脂质组成发生相关变化，包括心磷脂含量显著增加、两性离子脂质减少、脂酰链不饱和度增加，导致膜流动性增强，且表面电荷降低；此外，还观察到癌细胞 COX 活性显著高于正常细胞，这可能与心磷脂含量的增加有关。在白藜芦醇处理前列腺癌细胞后，结果显示白藜芦醇在线粒体内富集，并显著抑制了癌细胞 COX 活性。该研究系统阐明了线粒体膜脂质重构在癌细胞能量代谢异常中的潜在作用机制，为开发靶向线粒体膜的精准抗癌药物提供了理论依据。

5.2 诱导线粒体途径的 Caspase 非依赖性凋亡

Kumar 等^[44]以转基因小鼠前列腺腺癌细胞 TRAMP-C1、TRAMP-C2 和 TRAMP-C3 为模型，通过使用 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理细胞 16 h，探究其诱导凋亡的机制。发现白藜芦醇能够破坏线粒体膜电位 ($\Delta\psi\text{m}$)，从而导致促凋亡蛋白 Bax 的表达上调和抗凋亡蛋白 Bcl2 的表达下调。这一发现表明，白藜芦醇能够触发线粒体依赖性的凋亡信号。此外结果还表明，尽管白藜芦醇诱导 DNA 断裂等典型凋亡现象，但 Caspase-3 抑制剂 Z-VAD-FMK 未能逆转细胞死亡，证实其作用独立于 Caspase 途径，提示存在新型非经典凋亡路径。另外，在 TRAMP-C1/C2/C3 3 种亚型中均观察到白藜芦醇诱导的基因组 DNA 低相对分子质量片段化，提示其作用机制具有普适性。该研究揭示白藜芦醇通过线粒体介导的 Caspase 非依赖性通路促进前列腺癌细胞发生凋亡。

这些研究揭示了白藜芦醇通过靶向前列腺癌细胞线粒体功能发挥抗癌作用，未来研究可利用实时成像技术结合代谢组学解析白藜芦醇对线粒体氧化磷酸化、ROS 生成和脂质代谢网络动态影响。

6 结语

白藜芦醇作为一种具有多靶点特性的天然活性化合物，在抑制前列腺癌进展中展现出多维度、协同调控的作用机制，包括抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡和自噬、阻滞迁移和侵袭，并涉及表观遗传、代谢层面的干预，凸显了其在化学预防和辅助治疗

中的潜力。目前该化合物的转化应用仍面临生物利用度低、体内效应不稳定以及机制复杂性等挑战。未来研究可重点开展以下方向：通过实验系统揭示白藜芦醇在前列腺癌中对代谢、表观遗传、免疫微网络之间的动态调控关系；着力提升白藜芦醇的稳定性和靶向递送效率；深入验证其与现有治疗策略的协同效应；推动相关基础研究成果向临床应用转化，开展高质量的临床试验。通过多学科交叉和技术交融，白藜芦醇有望为前列腺癌的精准治疗开辟新思路，提供新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] Achard V, Putora P M, Omlin A, *et al.* Metastatic prostate cancer: treatment options [J]. *Oncology*, 2022, 100(1): 48-59.
- [4] Toropainen S, Niskanen E A, Malinen M, *et al.* Global analysis of transcription in castration-resistant prostate cancer cells uncovers active enhancers and direct androgen receptor targets [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33510.
- [5] Wan L, Liu Y, Liu R, *et al.* GAD1 contributes to the progression and drug resistance in castration resistant prostate cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 255.
- [6] Casey S C, Amedei A, Aquilano K, *et al.* Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl(Suppl): S199-S223.
- [7] 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(4): 964-972.
- [8] 王建良, 李俊华, 李兰兰, 等. 天然产物白藜芦醇作用于前列腺癌的研究概述 [J]. *甘肃科技*, 2018, 34(23): 122-125.
- [9] Kang H, Lee C J. Transmembrane proteins with unknown function (TMEMs) as ion channels: Electrophysiological properties, structure, and pathophysiological roles [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 850-860.
- [10] Jeon D, Jo M, Lee Y, *et al.* Inhibition of ANO1 by *cis*- and *trans*-resveratrol and their anticancer activity in human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):

- 1186.
- [11] Jelic M D, Mandic A D, Maricic S M, *et al.* Oxidative stress and its role in cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(1): 22-28.
- [12] Moghadam D, Zarei R, Rostami A, *et al.* The growth inhibitory effect of resveratrol and gallic acid on prostate cancer cell lines through the alteration of oxidative stress balance: The interplay between *Nrf2*, *HO-1*, and *BACH1* genes [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2024, 24(16): 1220-1232.
- [13] Tang K, Toyozumi T, Murakami K, *et al.* HIF-1 α stimulates the progression of oesophageal squamous cell carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(3): 474-487.
- [14] Mitani T, Harada N, Tanimori S, *et al.* Resveratrol inhibits hypoxia-inducible factor-1 α -mediated androgen receptor signaling and represses tumor progression in castration-resistant prostate cancer [J]. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo), 2014, 60(4): 276-282.
- [15] Wang D, Gao Z, Zhang X. Resveratrol induces apoptosis in murine prostate cancer cells via hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α)/reactive oxygen species (ROS)/P53 signaling [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8970-8976.
- [16] Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, *et al.* Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [17] Cheng T M, Chin Y T, Ho Y, *et al.* Resveratrol induces sumoylated COX-2-dependent anti-proliferation in human prostate cancer LNCaP cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 112: 67-75.
- [18] D'Arcy M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [19] Zhang C, Zhu X, Li Y, *et al.* High expression of PYK2 is associated with poor prognosis and cancer progression in early-stage cervical carcinoma [J]. *Medicine* (Baltimore), 2022, 101(41): e31178.
- [20] Conte A, Kisslinger A, Procaccini C, *et al.* Convergent effects of resveratrol and PYK2 on prostate cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1542.
- [21] Selvaraj S, Sun Y, Sukumaran P, *et al.* Resveratrol activates autophagic cell death in prostate cancer cells via downregulation of STIM1 and the mTOR pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(5): 818-831.
- [22] Zhao H, Yan G, Zheng L, *et al.* STIM1 is a metabolic checkpoint regulating the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6483-6499.
- [23] 李家萱, 陈美霓, 郭巍. 白藜芦醇促进人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡机制的研究 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(2): 124-128.
- [24] Cai Q, He Y, Zhou Y, *et al.* Nanomaterial-based strategies for preventing tumor metastasis by interrupting the metastatic biological processes [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(17): e2303543.
- [25] van de Merbel A F, van der Horst G, Buijs J T, *et al.* Protocols for migration and invasion studies in prostate cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1786: 67-79.
- [26] Khusbu F Y, Zhou X, Roy M, *et al.* Resveratrol induces depletion of TRAF6 and suppresses prostate cancer cell proliferation and migration [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 118: 105644.
- [27] Yang W, Cui X, Sun D, *et al.* POU5F1 promotes the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by reducing the ubiquitination level of TRAF6 [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 802.
- [28] Smulders-Srinivasan T K, Jenkinson S E, Brown L J, *et al.* *PDIA6* and *Maspin* in prostate cancer [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(12): 5331-5340.
- [29] Sheth S, Jajoo S, Kaur T, *et al.* Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51655.
- [30] Jamroze A, Chatta G, Tang D G. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance [J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 1-9.
- [31] Yang Y, Li J, Lei W, *et al.* CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer: From mechanisms to clinical applications [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3341-3359.
- [32] Jang Y G, Go R E, Hwang K A, *et al.* Resveratrol inhibits DHT-induced progression of prostate cancer cell line through interfering with the AR and CXCR4 pathway [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 192: 105406.
- [33] Hsieh T C, Wu J M. Resveratrol suppresses prostate cancer epithelial cell scatter/invasion by targeting inhibition of hepatocyte growth factor (HGF) secretion by prostate stromal cells and upregulation of e-cadherin by prostate cancer epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1760.
- [34] Luo Q, Wang J, Zhao W, *et al.* Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 19.
- [35] Han D S, Lee H J, Lee E O. Resveratrol suppresses serum-induced vasculogenic mimicry through impairing the EphA2/twist-VE-cadherin/AKT pathway in human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20125.
- [36] Pandkar M R, Shukla S. Epigenetics and alternative

- splicing in cancer: Old enemies, new perspectives [J]. *Biochem J*, 2024, 481(21): 1497-1518.
- [37] Pyo I S, Yun S, Yoon Y E, *et al.* Mechanisms of aging and the preventive effects of resveratrol on age-related diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4649.
- [38] Levenson A S. Metastasis-associated protein 1-mediated antitumor and anticancer activity of dietary stilbenes for prostate cancer chemoprevention and therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 107-117.
- [39] Kumar A, Dhar S, Rimando A M, *et al.* Epigenetic potential of resveratrol and analogs in preclinical models of prostate cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1348(1): 1-9.
- [40] Yifei S, Chunxiao H, Dinuo L. MiR-17-5p inhibits the proliferation and metastasis of gastric cancer cells by targeting PTEN protein [J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(8): 23-29.
- [41] Kumar A, Rimando A M, Levenson A S. Resveratrol and pterostilbene as a microRNA-mediated chemopreventive and therapeutic strategy in prostate cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1403(1): 15-26.
- [42] Kenny T C, Birsoy K. Mitochondria and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2024, 14(12): a041534.
- [43] Zichri S B, Kolusheva S, Shames A I, *et al.* Mitochondria membrane transformations in colon and prostate cancer and their biological implications [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863(1): 183471.
- [44] Kumar S, Eroglu E, Stokes J A 3rd, *et al.* Resveratrol induces mitochondria-mediated, caspase-independent apoptosis in murine prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20895-20908.

【责任编辑 解学星】