

白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展

王真^{1,2}, 陈立伟^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300380

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380

摘要: 白藜芦醇是一种天然单体化合物, 属于非黄酮类的多酚化合物, 存在于多种植物中。现代药理研究发现, 白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调节代谢与机体免疫等药理活性。白藜芦醇对结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞均有抑制作用, 其抗肿瘤作用逐渐成为研究热点。白藜芦醇可以通过抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、调节机体免疫功能、直接作用于相关靶点等发挥抗肿瘤活性。就白藜芦醇在不同肿瘤细胞中发挥的抗肿瘤作用及其机制进行综述, 以期抗肿瘤新药的研发提供参考依据。

关键词: 白藜芦醇; 抗肿瘤; 抑制癌细胞生长; 诱导癌细胞凋亡; 增强免疫细胞活性

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 02-0445-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.028

Research progress in antitumor mechanism of resveratrol

WANG Zhen^{1,2}, CHEN Liwei^{1,2}

1. Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Treatment Chinese Medicine, Tianjin 300380, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China

Abstract: Resveratrol is a natural compound that belongs to the non-flavonoid group of polyphenol compounds found in a variety of plant bodies. Modern research has found that resveratrol has pharmacological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor, and regulation of metabolism and organism immunity. Resveratrol has inhibitory effects on colon cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, breast cancer and many other tumor cells, and its anti-tumor effects are gradually becoming a hot spot for research. Resveratrol can exert anti-tumor activity by inhibiting the proliferation of tumor cells, inducing apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, regulating the body's immune function, and acting directly on the relevant targets. By reviewing the domestic and international literature in recent years, the role and mechanism of resveratrol in different tumor cells were reviewed in order to provide a reference basis for the development of new anti-tumor drugs.

Key words: resveratrol; anti-tumor; inhibit growth in cancer cells; induce apoptosis in cancer cells; enhance activity in immune cells

白藜芦醇是天然的二苯乙烯类化合物, 存在于葡萄、石榴、虎杖、蓝莓等多种植物中^[1]。研究表明, 白藜芦醇通过靶向核因子- κ B (NF- κ B)、细胞沉默结合蛋白1 (Sirt1)、细胞沉默结合蛋白3 (Sirt3)、乳酸脱氢酶 (LDH)、磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K)、哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR)、重组人M2型丙酮酸激酶 (PKM2) 等来抑制癌细胞生长、侵袭和增殖^[2]。同时, 它还通过激活抑癌基因 p53 和磷酸酶张力蛋

白同源物 (PTEN) 以及下调 PI3K 等而使细胞周期停滞, 从而诱导癌细胞的凋亡^[3]。此外, 白藜芦醇可以激活肿瘤微环境中的免疫细胞, 例如自然杀伤 (NK) 细胞、CD8⁺ 淋巴细胞等, 增强免疫细胞的活性, 引起肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放从而诱导癌细胞的凋亡^[4]。此外, 与其他抗癌药比较, 白藜芦醇不仅可以增强癌细胞对放化疗的敏感性, 还可以保护正常组织细胞^[2]。

收稿日期: 2022-09-30

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2018YFC1707410-03)

第一作者: 王真, 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤。E-mail: 2448706797@qq.com

*通信作者: 陈立伟, 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合临床治疗恶性肿瘤。E-mail: zw2448706797@163.com

既往对白藜芦醇抗肿瘤作用的研究仅从某种或几种机制展开综述,未进行较系统完善的阐述。本文从白藜芦醇在不同实体瘤中的抗肿瘤作用机制展开综述,更能体现白藜芦醇抗肿瘤作用的广泛性,以期为加快临床抗肿瘤新药的研发提供更充足的证据支持,以促进白藜芦醇临床制剂的生产使用,使更多癌症患者受益。

1 结肠癌

1.1 抑制肿瘤血管生成

乔璐等^[5]研究了对照组及白藜芦醇低、中和高剂量组(0、25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理24 h后的体外模型结肠癌细胞系。结果显示,中、高剂量(50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理结肠癌细胞HT-29、sw480和LoVo细胞后,癌细胞凋亡率显著上升,并呈剂量相关,且细胞中髓样分化因子(MyD88)、Toll样受体-4(TLR-4)和NF- κ B含量均明显降低。研究还发现,白藜芦醇处理后结肠癌细胞上清液中血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达明显降低,提示白藜芦醇可能通过影响结肠癌血管生成而诱导癌细胞凋亡。

1.2 干扰相关信号转导通路

研究发现,白藜芦醇可通过NF- κ B、Sirt1、Sirt3、LDH、PI3K、mTOR等多种信号通路抑制结肠癌细胞的增殖、侵袭和促进其凋亡^[6]。肖钟胜等^[7]使用1组体外培养的人结直肠癌LoVo细胞,采用噻唑蓝(MTT)比色法分析不同浓度的白藜芦醇0.0125、0.025、0.05、0.1、0.2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对LoVo细胞增殖能力的影响。结果表明,随着白藜芦醇浓度的增加,其对LoVo细胞增殖抑制率均逐渐上升,并具有时间和剂量相关性,且与对照组比较,白藜芦醇可显著减少细胞对葡萄糖的摄取能力,同时可显著降低细胞内磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶标(p-mTOR)水平。

Brockmueller等^[8]研究文献时发现,在结肠癌细胞中,白藜芦醇通过钙调蛋白/钙调素依赖蛋白激酶(CamKKB)/腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)信号通路提高结肠癌细胞的氧化能力,并通过靶向活性氧(ROS)介导的缺氧诱导因子1 α 多肽(HIF-1 α)激活来抑制葡萄糖摄取,在体外和体内抑制葡萄糖代谢和肿瘤生长,并通过靶向磷酸戊糖和踝蛋白/黏着斑激酶(talin-FAK)信号通路诱导癌细胞凋亡。

Buhrmann等^[9]用多细胞-肿瘤微环境(TME)培养物(成纤维细胞、T淋巴细胞)培养体外模型结肠癌细胞系HCT116细胞用不同浓度的白藜芦醇处理

14 d,并用MTT法进行测定。结果发现,与基础对照组比较,经白藜芦醇处理后的HCT116细胞以剂量(1、2、5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)相关的方式阻断了癌细胞的细胞活力和增殖能力(27%、38%、66%和86%)。此外,体外多细胞-TME可以促进结肠癌细胞和基质细胞之间的串扰,诱导HCT116细胞的生长和转移,而白藜芦醇通过与Sirt1蛋白结合成白藜芦醇-Sirt1轴,该轴通过调节旁分泌物和NF- κ B信号通路来抑制结肠癌细胞的生长和转移,这表明白藜芦醇可参与阻止HCT116细胞的生长及转移的过程。

2 胰腺癌

2.1 调控相关蛋白表达

Ratajczak等^[10]用不同浓度(0、5、10、25、50、100、150、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理胰腺癌细胞24、48、72 h,MTT法分析结果显示,与对照组比较,白藜芦醇处理后的胰腺癌细胞增殖抑制率明显升高,具有时间和浓度相关性。同时他们采用流式细胞仪分析不同浓度(0、25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理胰腺癌细胞48 h,结果表明,白藜芦醇以浓度相关性方式诱导癌细胞凋亡。研究还发现白藜芦醇通过改变与凋亡过程相关蛋白质的表达(促凋亡蛋白Bax水平升高和抗凋亡蛋白Bcl-2水平降低)而发挥对胰腺癌细胞的抗增殖和促凋亡的作用。

Jiang等^[11]使用200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理人胰腺癌细胞系PANC-1和SW1990细胞分别12、24、36、48 h,结果表明白藜芦醇可以在体外抑制胰腺癌细胞增殖,他们还通过划痕实验和细胞迁移侵袭(transwell)试验验证了白藜芦醇可以抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。同时,实验结果表明,白藜芦醇通过上调胰腺癌细胞中PTEN的表达水平来抑制促癌受体蛋白2(RYR2)的表达,从而抑制胰腺癌的发展。

2.2 抑制肿瘤发展

Qian等^[12]使用白藜芦醇50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 分别治疗胰腺癌小鼠模型1、3、6个月,结果与基础对照组比较,白藜芦醇在疾病进展阶段(3或6个月)通过减轻胰腺癌前病变的严重程度来延缓肿瘤的发展,但这种延缓是通过减缓其从低级别病变向高级别病变的进展但不能阻止恶性病变,这一过程可能与白藜芦醇抑制NF- κ B活化有关。他们还发现,白藜芦醇不仅抑制NF- κ B活化,还能抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)/信号传导与转录激活因子(STAT3)信号通路激活而发挥化疗增敏的效果。

3 卵巢癌

3.1 干扰相关信号转导通路

马智等^[13]用不同浓度(50、100、200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇作用于人卵巢腺癌 A2780 细胞不同时间(24、48、72 h),结果得出,200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的白藜芦醇作用 24 h 可有效抑制 A2780 细胞增殖,使其阻滞于 G_0/G_1 期,具有显著的剂量-时间相关性,其可能的机制与白藜芦醇通过下调整合素连接激酶(ILK)/ β -环连蛋白(β -catenin)的表达,使 Wnt/ β -catenin 信号通路活性降低,下游靶基因细胞周期蛋白(Cyclin) D1 的表达受到抑制有关。

王丽娟等^[14]的试验也得出相同的结论,并且发现白藜芦醇可通过调控 Sirt1 的 mRNA 和蛋白表达水平抑制卵巢癌细胞增殖,促进凋亡,其促凋亡机制可能与 Wnt 信号通路失活有关。

李松岩等^[15]使用不同浓度(2.5、5、10、20、40、80 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇作用人卵巢癌 SKOV3 细胞 24 h 后进行指标检测。结果显示,白藜芦醇作用后的 SKOV3 细胞活力显著降低。并且与对照组比较,白藜芦醇各浓度组中 ROS 红色荧光数量显著减少,Sirt3、超氧化物歧化酶(SOD)2、抗人单克隆抗体(Bax)和裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(cleaved caspase-3)蛋白表达显著上升而 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达显著降低。以上结果显示白藜芦醇可以通过调控 Sirt3-SOD2-ROS 信号通路诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡。

3.2 逆转化疗耐药及增强化疗敏感性

王慧等^[16]探讨了白藜芦醇对体外培养人卵巢癌顺铂耐药(SKOV3/DDP)细胞增敏的作用及机制。试验分为 3 组:对照组、顺铂组($32\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和白藜芦醇+顺铂组(白藜芦醇 $20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ +顺铂 $32\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),均干预 24 h。结果得出,白藜芦醇+顺铂组和顺铂组的细胞抑制率、细胞凋亡率、Bax 及抑癌基因 p21 表达水平均高于对照组,且白藜芦醇+顺铂组均高于顺铂组。该研究表明白藜芦醇可增加 SKOV3/DDP 细胞对顺铂化疗敏感性,促进 SKOV3/DDP 细胞内 Bax 和 p21 的表达,并促进细胞凋亡。

王慧等^[17]另 1 项研究发现,白藜芦醇可有效逆转人卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞的顺铂化疗耐药性,其机制可能与其可通过下调多药耐药基因 1(MDR-1)和 Bcl-2 的 mRNA 表达以减少 P-糖蛋白(P-gp)蛋白表达及药物外排,维持细胞内的 DDP 浓度有关。

4 乳腺癌

4.1 抑制癌细胞增殖及增强化疗敏感性

Cheuk 等^[18]研究体外培养 MDA-MB-231、顺铂耐药株 MDA-MB-231 和 T47D 乳腺癌细胞,用含或不白藜芦醇 $25\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 培养 3 d 后与单纯使用顺铂或白藜芦醇比较,二者联合使用细胞增殖抑制率更高。白藜芦醇还可增强 M1 巨噬细胞极化使 TME 中促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)水平显著降低,降低化疗耐药性,使乳腺癌细胞对顺铂更敏感。此外,他们还在非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠的异种移植肿瘤中研究了 Ki-67、STAT3 和磷酸化信号传导与转录激活因子(p-STAT3)的表达情况,免疫组化染色结果显示,二者联合治疗可通过降低 p-STAT3 的水平来抑制肿瘤生长。总之,白藜芦醇可逆转乳腺癌中巨噬细胞极化、降低 IL-6 水平和抑制 STAT3 的活化而显著降低乳腺癌细胞的增殖和增强对化疗的敏感性。

4.2 调控相关蛋白表达

王梦欣等^[19]研究了不同浓度(0、1、2.5、5、10、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇对体外培养人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞活性的抑制能力。结果显示,白藜芦醇对 MDA-MB-231 细胞具有显著的杀伤能力,且细胞的存活率随着白藜芦醇刺激浓度增加而降低,在 $25\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 出现明显的杀伤癌细胞的作用,具有明显的浓度相关性。结果表明,白藜芦醇处理后 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭能力明显得到抑制。蛋白印迹(Western blotting)法检测结果显示,白藜芦醇能够降低人 DNA 聚合酶 $\delta 1$ (POLD1)、N-cadherin 及波形纤维蛋白(Vimentin)的表达,上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达。通过以上结果得出,白藜芦醇能够抑制 MDA-MB-231 细胞的活性及上皮-间质转化(EMT),下调 POLD1 是其关键机制之一。

5 肺癌

5.1 抑制癌细胞增殖及诱导其凋亡

Li 等^[20]以人小细胞肺癌 H446 细胞为研究对象,用不同浓度的白藜芦醇处理作用不同时间。MTT 法检测发现,白藜芦醇能够明显抑制 H446 细胞的增殖, $30\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 抑制率开始上升, $40\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时抑制率迅速上升,更高浓度时可引起细胞死亡,作用时间上 24 h 时产生明显抑制,48 h 时抑制率接近 70%,具有浓度和时间相关性。流式细胞术检测结果显示,白藜芦醇可诱导 H446 细胞凋亡、促进细胞内 ROS 的释放、使线粒体膜电位下降,且随着剂

量的增加和时间的延长,细胞凋亡的作用更强、ROS释放更多、线粒体膜电位下降更快,呈明显的剂量和时间相关。该研究表明,白藜芦醇可通过线粒体功能障碍途径诱导H446细胞凋亡。李王平等^[21]另1项研究得出,白藜芦醇可能通过PI3K/蛋白激酶B(Akt)/重组人Myc蛋白(c-Myc)通路抑制人SCLC H446细胞的活力并促进其凋亡,氧化应激和线粒体膜电位去极化可能参与其过程。

5.2 干扰相关信号转导通路

黎展华等^[22]研究了白藜芦醇干预人肺腺癌A549细胞,实验分为空白对照组、白藜芦醇组 $30\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、miR-506-抑制组 $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 及白藜芦醇+miR-506-抑制组 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 分别干预24、48 h。结果显示,与空白组比较,白藜芦醇各干预组均能抑制A549细胞的增殖,使 G_0/G_1 期的细胞数量增加,S期的细胞数量减少而诱导其凋亡,其中 $30\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇干预24 h对A549细胞的抑制作用最弱, $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇干预48 h对A549细胞的抑制作用最明显。此外,白藜芦醇还上调miR-506的表达及下调鞘氨醇激酶1重组蛋白(SPHK1)的表达。实验结论得出,白藜芦醇通过提高miR-506的表达从而抑制SPHK1的表达进而抑制A549细胞的增殖且诱导其凋亡。

6 肝癌

6.1 调节肿瘤免疫微环境

Zhang等^[23]研究人肝癌细胞系皮下Hepa1-6和原位H22小鼠模型,使用 $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇处理3周后分析,得出白藜芦醇能够显著抑制小鼠体内癌细胞的增殖。结果显示,与对照组比较,白藜芦醇处理后的小鼠肿瘤中凋亡细胞数明显增加,小鼠Hepa1-6肿瘤中p-STAT3/STAT3的表达水平显著降低。酶联免疫吸附测定(ELISA)显示,白藜芦醇显著增加肿瘤和血液中TNF- α 和干扰素- γ (IFN- γ)的水平,同时降低肿瘤中的白细胞介素-10(IL-10)水平,这表明用白藜芦醇可以导致肝细胞癌中免疫抑制性肿瘤微环境发生逆转。同时,在原位H22小鼠模型中发现,白藜芦醇在体内和体外都可以通过减少 $\text{CD}8^+\text{CD}122^+$ 调节性T细胞(Tregs)和M2样巨噬细胞发挥抗肿瘤作用。

6.2 调控相关蛋白表达

宋飞凤等^[24]以体外培养的人肝癌细胞HepG2和Huh7为研究对象,用不同浓度(6.25、25.00、50.00、100.00、200.00、250.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇培养24 h,并确定 $6.25\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为试验最终浓度。结果

显示,白藜芦醇可以抑制HepG2和Huh7细胞的侵袭和迁移,并且增加肝癌细胞中上皮钙黏素表达,降低波形蛋白和Twist1表达,提示白藜芦醇抑制肝癌转移可能与调控EMT信号通路有关。同时实验发现,白藜芦醇能诱导肝癌细胞中miR-186-5p的表达。上调miR-186-5p表达可显著抑制肝癌细胞的迁移、侵袭和EMT,而敲低miR-186-5p表达能阻断白藜芦醇对肝癌细胞迁移、侵袭和EMT的抑制作用。综上所述,白藜芦醇可通过上调miR-186-5p表达体外抑制肝癌细胞迁移和侵袭,机制可能与miR-186-5p调控EMT相关蛋白表达有关。

7 胃癌

Rojo等^[25]将不同浓度的白藜芦醇作用于胃癌细胞系AGS和MKN45细胞24 h,磺基罗丹明B(SRB)染料法检测得出,AGS和MKN45细胞对白藜芦醇表现出明显的敏感性,但只有较高剂量的白藜芦醇 $25\sim 200\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 才显著抑制2种细胞的细胞活力,呈明显的剂量相关。此外,Boyden小室法显示白藜芦醇以剂量相关性方式降低AGS和MKN45细胞的侵袭力,但白藜芦醇在较高浓度 $25\sim 200\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下具有明显的细胞毒性作用。实验还显示,白藜芦醇处理24 h后明显增加了AGS和MKN45细胞的SOD活性,降低了NF- κB 转录活性和乙酰肝素酶的活性。以上结果得出,白藜芦醇降低胃癌细胞的侵袭能力,可能与增加SOD活性和降低NF- κB 、乙酰肝素酶的活性有关。

研究证实,miR-155-5p的过表达导致了肿瘤的发生发展^[26]。Su等^[27]以人胃癌细胞系SGC7901为研究对象,用不同浓度(0、25、50、100、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理。结果,miR-155-5p在胃癌细胞中的过度表达(40/49例),但经白藜芦醇处理后胃癌细胞生长得到明显抑制。MTT法、菌落形成实验、细胞凋亡实验等显示,白藜芦醇显著抑制了胃癌细胞系的增殖、侵袭和转移并促进了癌细胞凋亡。实验还评估了闭合蛋白1(Claudin 1)和Caspase-3等靶基因经白藜芦醇治疗后表达情况。结果显示,白藜芦醇显著下调Claudin1、c-Myc、cyclin D1和Bcl-2表达,并上调了Caspase-3的表达。总之,白藜芦醇抑制了miR-155-5p的表达,并进一步影响了Claudin 1、cyclin D1、Bcl-2和Caspase-3蛋白的表达,阻止胃癌细胞的生长、侵袭和转移并促进了其凋亡。这表明,miR-155-5p可能是胃癌治疗的一个潜在靶点,而白藜芦醇通过对miR-155-5p的调控可以作为潜在的治疗药物。

8 肾癌和子宫内膜癌

8.1 调控相关蛋白表达

Tian等^[28]以人肾癌细胞系ACHN和786-O细胞为研究对象,使用不同浓度(25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理12、24 h,并设立对照组。结果认为白藜芦醇显著抑制ACHN和786-O细胞的生长,且白藜芦醇在较高浓度100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理24 h时会引起肾癌细胞的大量死亡,表现出时间和浓度相关性。流式细胞术和蛋白质印迹、氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)测定显示,与对照组比较,白藜芦醇治疗在体外和体内能显著诱导ACHN和786-O细胞的凋亡。伤口愈合和Transwell侵袭实验显示,白藜芦醇能明显抑制肾癌细胞的迁移和侵袭。免疫组化和Western blotting检测得出,白藜芦醇能降低肾癌组织中含NLR家族Pyrin域蛋白3(NLRP3)的表达。以上结果表明,白藜芦醇通过下调NLRP3的表达在体内体外抑制肾癌细胞的生长、侵袭和迁移,并增加癌细胞的凋亡,NLRP3可能是肾细胞癌治疗的潜在分子靶点。

8.2 干扰相关信号转导通路

范懿隽等^[29]用不同浓度(0、25、50、100、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇分别处理子宫内膜癌Ishikawa细胞24、48、72 h。结果显示,白藜芦醇对Ishikawa细胞的增殖有抑制作用,并且在浓度为100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 培养24 h抑制率最高。Western blotting检测发现,白藜芦醇能够上调自噬相关蛋白Beclin1和LC3mRNA等水平,下调磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K)和磷酸化蛋白激酶蛋白(p-Akt)水平。细胞免疫荧光检测发现,白藜芦醇作用于Ishikawa细胞后,细胞质LC3红色荧光强度增强,自噬小体数量增加,提示自噬可能参与了白藜芦醇的抗肿瘤作用,而PI3K/Akt信号通路也会抑制自噬的发生^[30]。因此,该研究认为白藜芦醇可能通过抑制PI3K/Akt信号通路,促进子宫内膜癌细胞发生自噬,从而导致增殖得到抑制。

9 结语与展望

综上所述,白藜芦醇抗肿瘤谱广,在多种肿瘤细胞中均表现出显著的抗肿瘤活性,可通过多种信号通路及调控相关蛋白表达等抑制癌细胞生长、增殖、侵袭和转移、诱导细胞凋亡,并能够逆转化疗耐药性及增强化疗敏感性,已经成为当前抗癌新药研发的潜在热点药物之一。

目前对于白藜芦醇抗肿瘤药理作用的发挥及机制研究尚存有不足之处:(1)白藜芦醇在发挥抗

肿瘤作用时呈明显的时间和浓度相关性,但当达不到所需的时间或剂量时其抗肿瘤作用表现不足,大剂量时则会出现细胞毒性,所以需要更多的大型随机对照试验去进一步确定其有效剂量及安全性;(2)白藜芦醇存在生物利用率低、代谢快及体内分布有限的问题,未来应该把重点放在研发制备白藜芦醇与其他物质结合物或可负载白藜芦醇的可生物降解的纳米材料方面提高其生物利用度,例如Johnson等^[31]研究了胡椒碱与白藜芦醇联合给药对C57BL小鼠血清白藜芦醇和白藜芦醇-3-O- β -D-葡萄糖苷酸水平的影响,结果发现胡椒碱通过抑制其葡萄糖醛酸化增强了白藜芦醇的药动学参数、减缓其体内消除速度,从而提高了生物利用度;(3)目前对白藜芦醇抗肿瘤机制的研究多从1种或几种机制阐述,尚缺乏完善的抗肿瘤系统网络,未来应该利用现代技术手段将高价值的临床试验结果收集起来综合分析其作用机制,为临床新药的开发提供更可信的数据支持,从而促进白藜芦醇相关制剂的临床使用,以使更多的癌症患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chhabra G, Singh C K, Amiri D, et al. Recent advancements on immunomodulatory mechanisms of resveratrol in tumor microenvironment [J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1343.
- [2] Fu X, Li M, Tang C, et al. Targeting of cancer cell death mechanisms by resveratrol: A review [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(11/12): 561-573.
- [3] Han Y, Jo H, Cho J H, et al. Resveratrol as a tumor-suppressive nutraceutical modulating tumor microenvironment and malignant behaviors of cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 925.
- [4] Lee Y, Shin H, Kim J. *In vivo* anti-cancer effects of resveratrol mediated by NK cell activation [J]. *J Innate Immun*, 2021, 13(2): 94-106.
- [5] 乔璐, 杨艳, 唐代诗, 等. 白藜芦醇通过MyD88/TLR4/NF- κ B信号通路诱导结肠癌细胞凋亡的机制 [J]. *武警医学*, 2022, 33(4): 298-302.
Qiao L, Yang Y, Tang D S, et al. Mechanism of resveratrol-induced apoptosis in colon cancer cells through MyD88/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Armed Police Med*, 2022, 33(4): 298-302.
- [6] Roshani M, Jafari A, Loghman A, et al. Applications of resveratrol in the treatment of gastrointestinal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113274.

- [7] 肖忠盛, 龙泓, 丁成明, 等. 白藜芦醇通过调控 mTOR 信号通路抑制结肠癌细胞的增殖和糖酵解作用 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14): 2210-2214.
Xiao Z S, Long H, Ding C M, et al. Resveratrol inhibits proliferation and glycolysis of colorectal cancer cells by regulating the mTOR signaling pathway [J]. J Pract Med, 2019, 35(14): 2210-2214.
- [8] Brockmueller A, Sameri S, Liskova A, et al. Resveratrol's anti-cancer effects through the modulation of tumor glucose metabolism [J]. Cancers, 2021, 13(2): 188.
- [9] Buhrmann C, Shayan P, Brockmueller A, et al. Resveratrol suppresses cross-talk between colorectal cancer cells and stromal cells in multicellular tumor microenvironment: A bridge between *in vitro* and *in vivo* tumor microenvironment study [J]. Molecules, 2020, 25(18): 4292.
- [10] Ratajczak K, Glatzel-Plucinska N, Ratajczak-Wielgomas K, et al. Effect of resveratrol treatment on human pancreatic cancer cells through alterations of Bcl-2 family members [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6560.
- [11] Jiang H, Wang G, Gu J, et al. Resveratrol inhibits the expression of RYR2 and is a potential treatment for pancreatic cancer [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022, 395(3): 315-324.
- [12] Qian W, Xiao Q, Wang L, et al. Resveratrol slows the tumorigenesis of pancreatic cancer by inhibiting NFkappa B activation [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110116.
- [13] 马智, 胡俊, 邓煜, 等. 白藜芦醇下调 ILK/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖的机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(2): 212-216.
Ma Z, Hu J, Deng Y, et al. Mechanism of resveratrol down-regulation of ILK/ β -catenin signaling pathway to inhibit ovarian cancer cell proliferation [J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(2): 212-216.
- [14] 王丽娟, 史惠蓉. 白藜芦醇通过调控 SIRT1 抑制卵巢癌细胞生长及 Wnt 信号通路的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 675-680.
Wang L J, Shi H Y. Inhibition of ovarian cancer cell growth and Wnt signaling pathway by resveratrol through modulation of SIRT1 [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 675-680.
- [15] 李松岩, 于洋, 刘师兵, 等. 白藜芦醇通过 Sirt3-SOD2-ROS 途径诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(2): 229-233.
Li S Y, Yu Y, Liu S B, et al. Resveratrol induces apoptosis in human ovarian cancer SKOV3 cells via the Sirt3-SOD2-ROS pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(2): 229-233.
- [16] 王慧, 贺英, 陈丽华, 等. 白藜芦醇对卵巢癌细胞顺铂化疗的增敏作用和机制 [J]. 中国医药, 2021, 16(3): 427-430.
Wang H, He Y, Chen L H, et al. The sensitizing effect and mechanism of resveratrol on cisplatin chemotherapy in ovarian cancer cells [J]. Chin Med, 2021, 16(3): 427-430.
- [17] 王慧, 王思思, 李立楠, 等. 白藜芦醇对人卵巢癌耐药细胞株 SKOV3/DDP 耐药逆转的初步研究 [J]. 四川医学, 2021, 42(7): 664-668.
Wang H, Wang S S, Li L N, et al. Preliminary study on the reversal of drug resistance of resveratrol against human ovarian cancer resistant cell line SKOV3/DDP [J]. Sichuan Med, 2021, 42(7): 664-668.
- [18] Cheuk I W, Chen J, Siu M, et al. Resveratrol enhanced chemosensitivity by reversing macrophage polarization in breast cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 854-863.
- [19] 王梦欣, 梁至洁, 黄东琳, 等. 白藜芦醇通过下调 POLD1 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞上皮间质转化 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 445-450.
Wang M X, Liang Z J, Huang D L, et al. Resveratrol inhibits epithelial mesenchymal transition in breast cancer MDA-MB-231 cells through downregulation of POLD1 [J]. Tumor Control Res, 2021, 48(5): 445-450.
- [20] Li W, Li C, Ma L, et al. Resveratrol inhibits viability and induces apoptosis in the smallcell lung cancer H446 cell line via the PI3K/Akt/cMyc pathway [J]. Oncol Rep, 2020, 44(5): 1821-1830.
- [21] 李王平, 马李杰, 潘蕾, 等. 白藜芦醇诱导小细胞肺癌 H446 细胞凋亡机制的研究 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2019, 12(1): 15-23.
Li W P, Ma L J, Pan L, et al. Study on the mechanism of resveratrol-induced apoptosis in small cell lung cancer H446 cells [J]. Chin J Lung Dis Elec Vers, 2019, 12(1): 15-23.
- [22] 黎展华, 周继红, 陈斯宁, 等. 白藜芦醇通过调控 microRNA-506/sphingosine kinase 1 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖及促进其凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 443-447.
Li Z H, Zhou J H, Chen S N, et al. Resveratrol inhibits the proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cells by regulating microRNA-506/sphingosine kinase 1 [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(4): 443-447.
- [23] Zhang Q, Huang H, Zheng F, et al. Resveratrol exerts antitumor effects by downregulating CD8(+)CD122(+) Tregs in murine hepatocellular carcinoma [J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1829346.

- [24] 宋飞凤, 张轶雯, 潘宗富, 等. 白藜芦醇通过上调 miR-186-5p 表达抑制肝癌细胞迁移、侵袭和上皮-间质转化 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2021, 50(5): 582-590.
Song F, Zhang Y, Pan Z, et al. Resveratrol inhibits the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in liver cancer cells through up- miR-186-5p expression [J]. J Zhejiang Univ: Med Ed, 2021, 50(5): 582-590.
- [25] Rojo D, Madrid A, Martin S S, et al. Resveratrol decreases the invasion potential of gastric cancer cells [J]. Molecules, 2022, 27(10): 3047.
- [26] Fang H, Shuang D, Yi Z, et al. Up-regulated microRNA-155 expression is associated with poor prognosis in cervical cancer patients [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 64-69.
- [27] Su N, Li L, Zhou E, et al. Resveratrol downregulates miR-155-5p to block the malignant behavior of gastric cancer cells[J]. Biomed Res Int, 2022, doi: 10.1155/2022/6968641.
- [28] Tian X, Zhang S, Zhang Q, et al. Resveratrol inhibits tumor progression by down-regulation of NLRP3 in renal cell carcinoma [J]. J Nutr Biochem, 2020, 85: 108489.
- [29] 范懿隽, 史于传, 李君, 等. 白藜芦醇抑制 PI3K/Akt 通路诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞自噬的作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 361-365.
Fan Y J, Shi Y T, Li J, et al. Inhibition of PI3K/Akt pathway by resveratrol induces autophagy in endometrial cancer Ishikawa cells [J]. J Anhui Med Univ, 2022, 57(3): 361-365.
- [30] Xu Z, Han X, Ou D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(2): 575-587.
- [31] Johnson J J, Nihal M, Siddiqui I A, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine [J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(8): 1169-1176.

[责任编辑 李红珠]