

白藜芦醇联合放射治疗的增效减毒作用研究进展

李燕燕^{1,2}, 曾福斌^{1,2}, 何洁^{1,2}, 陈天媚^{1,2}, 张火俊^{2*}

1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

2. 海军军医大学附属上海长海医院 放疗科, 上海 200433

摘要: 白藜芦醇 (resveratrol, RES) 是 1 种天然多酚类化合物, 广泛存在于葡萄 *Vitis vinifera*、花生 *Arachis hypogaea* 和虎杖 *Polygonum cuspidatum* 等植物中, 具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多种生物活性。放射治疗 (radiotherapy, RT) 是一种使用高能射线或粒子束来治疗疾病的手段, 其凭借非侵入性治疗方式以及高精度的定位, 是目前治疗癌症的重要手段之一, 但放疗受限于正常组织损伤、肿瘤抵抗性和安全性。近年来, 研究发现白藜芦醇可以通过调节肿瘤细胞周期、诱导凋亡和抑制 DNA 修复等方式提高放疗疗效, 同时其抗炎和抗氧化等生物活性可减轻放疗对正常组织的不良反应。总结了白藜芦醇联合放疗的增效减毒作用及其分子机制, 并探讨其临床应用前景及挑战。

关键词: 白藜芦醇; 放射治疗; 抗肿瘤; 放射增敏; 放射防护; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-8043-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.033

Synergistic and detoxifying effects of resveratrol combined with radiotherapy

LI Yanyan^{1,2}, ZENG Fubin^{1,2}, HE Jie^{1,2}, CHEN Tianmei^{1,2}, ZHANG Huojun²

1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

2. Department of Radiation Oncology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Resveratrol (RES) is a naturally occurring polyphenol compound widely found in plants such as *Vitis vinifera*, *Arachis hypogaea*, and *Polygonum cuspidatum*. It exhibits a variety of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor properties. Radiotherapy (RT), a treatment modality employing high-energy rays or particle beams, is a crucial approach for cancer therapy due to its non-invasive nature and high-precision targeting. However, RT is limited by normal tissue damage, tumor resistance, and safety concerns. Recent studies have demonstrated that RES can enhance the efficacy of RT by modulating tumor cell cycle progression, inducing apoptosis, and inhibiting DNA repair. Simultaneously, its anti-inflammatory and antioxidant activities can mitigate the toxic side effects of RT on normal tissues. This review summarizes the synergistic and detoxifying effects of RES in combination with RT, elucidates the underlying molecular mechanisms, and discusses its clinical application prospects and challenges.

Key words: resveratrol; radiotherapy; antitumor; radiosensitization; radioprotection; anti-inflammatory; antioxidant

癌症一直是人类社会最为棘手的疾病之一, 根据世界卫生组织国际癌症研究机构团队所发表的, 2022 年全球 185 个国家或地区, 36 种恶性肿瘤的发病和死亡情况, 可知 2022 年有将近 2 000 万新增癌症病例, 以及有 970 万人因癌症而死亡, 据预测, 到 2025 年, 新增癌症病例将到达 3 500 万, 因此, 癌症的治疗和预防依旧尤为重要^[1-2]。放射治疗 (radiotherapy, RT) 可用于治疗超过 50% 的癌症患

者, 是治疗癌症的重要手段之一, 放疗可单独进行治疗, 也可以与其他治疗方法联合治疗 (手术、化疗、免疫治疗和靶向治疗等), 虽然单独使用放疗在某些癌症患者中可以实现有效的局部控制, 但对于其他癌症患者, 其效果并不十分显著, 再加上在放疗过程中需要进行剂量限制, 以减轻辐射对周围正常组织产生的不必要损伤, 加之肿瘤细胞和肿瘤干细胞的辐射抗性、肿瘤异质性和肿瘤缺氧等

收稿日期: 2025-06-27

基金项目: 上海卫生健康委员会领军人才计划 (2022LJ019); 国家自然科学基金面上项目 (82473233, 82272742); 长海医院“固海”计划 (GH145-33)

作者简介: 李燕燕 (2002—), 女, 侗族, 广西柳州, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤放射治疗。E-mail: 260830498@qq.com

*通信作者: 张火俊, 男, 主任医师, 博士生导师, 从事肿瘤放射治疗研究。E-mail: chyyzjh@163.com

原因^[3-6]，由此产生了“肿瘤杀灭与正常组织保护”的平衡难题，如何增强辐射对肿瘤的杀伤作用，与此同时在最大范围内减轻辐射对周围正常组织的伤害，成为了人们不断探索的方向。

白藜芦醇（resveratrol, RES）是一类天然的多酚化合物，为芪类化合物的一种，存在于蔬菜、葡萄和巧克力等食物中，其化学结构见图1。白藜芦醇已被证明具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝和神经保护等多种生物活性，其能够在低剂量下促进抗癌药物的功效，并对多种肿瘤细胞具有细胞毒性作用^[7]，白藜芦醇的多种生物活性得益于其含有多个酚羟基，因为多酚能够清除自由基，产生更加稳定、毒性更低的分子^[8]。据报道^[9]，白藜芦醇联合放疗在多种肿瘤细胞中展现出了良好的治疗效果，两者的联合治疗可通过增强肿瘤抗增殖分子和促凋亡分子的表达、抑制促增殖分子和抗凋亡分子的表达，从而进一步诱导细胞死亡和细胞凋亡。在白血病、前列腺癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、乳腺癌和肝癌的研究中，白藜芦醇也被证实具有放射增敏作用，是一类具有前景的放射增敏剂^[9]，此外，白藜芦醇还具有抗炎和抗氧化等特性，已被证实能够减轻辐射导致的胃肠道损伤^[10]。本文总结近年来白藜芦醇联合放疗提升治疗效果和缓解放射性损伤的相关基础研究，并阐述其机制。

1 白藜芦醇的生物学特性及其在放射治疗中的潜力

白藜芦醇的分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$ （3,5,4'-三羟基二苯乙烯），根据化学结构（图1），可将白藜芦醇分为顺式白藜芦醇和反式白藜芦醇，反式白藜芦醇是存在于自然界中的主要活性形式，其2个苯环位于双键的两侧，空间位阻小，分子内张力低，因此稳定性更高，而顺式白藜芦醇的2个苯环位于双键的同侧，空间位阻大，因此稳定性较差，此外，反式白藜芦醇的生物活性也优于顺式白藜芦醇，因此有关白藜芦醇的研究多集中于反式结构，但在高pH值或紫外线照射条件下，反式白藜芦醇会转化成顺式白藜芦醇^[11-13]。

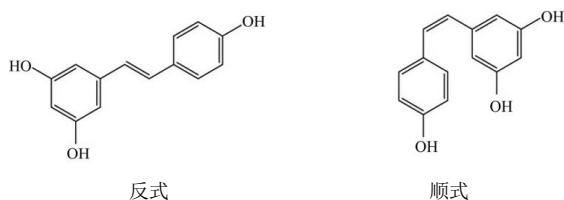


图1 白藜芦醇的构型^[23]

Fig. 1 Configurations of resveratrol^[23]

式白藜芦醇^[11-13]。白藜芦醇的主要作用化学键为氢键和疏水键^[14]，具有抗炎、抗氧化、舒张血管、调节代谢和抗肿瘤等特性，白藜芦醇通过清除自由基、上调超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶，这些酶通过不同机制降低活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平，以保护细胞免受ROS损伤，这种抗氧化活性使白藜芦醇能够应用于肿瘤、炎症、心血管疾病、糖尿病和神经退行性疾病等疾病，此外，白藜芦醇的抗炎、调节代谢和舒张血管等特性归功于其能够靶向调节炎症反应相关通路和葡萄糖水平，从而引起各种级联反应以发挥健康效益^[15]。在肿瘤治疗方面，总结目前的研究发现，白藜芦醇可以通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制转移、诱导凋亡、刺激自噬、调节免疫系统、减轻炎症、促进DNA损伤、调节肠道菌群和增强其他抗癌药物的效果等机制，预防和治疗口腔癌、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、前列腺癌和卵巢癌等各种癌症^[16-17]。

白藜芦醇通过调控氧化应激、细胞周期、细胞凋亡及代谢重编程等机制，在肿瘤与正常细胞中表现出双重效应，在肿瘤细胞中，白藜芦醇能够诱导ROS的生成和积累，促进肿瘤的氧化应激，还能够通过调节内源性凋亡途径、外源性凋亡途径，以及诱导细胞周期阻滞，促进肿瘤细胞凋亡，白藜芦醇还能通过减少肿瘤细胞的葡萄糖摄取和糖酵解，从而抑制肿瘤的增殖和侵袭^[18-19]，而在正常细胞中，白藜芦醇能够有效清除ROS，调节抗氧化酶活性，抑制炎症因子，从而发挥抗炎和抗氧化作用^[20]，还有研究表明，白藜芦醇通过调节钙离子信号通路和线粒体功能，抑制了心肌细胞的凋亡^[21]，此外，白藜芦醇还可以适度改变肌肉糖酵解中关键的线粒体，调节凋亡信号通路，从而防止衰老诱导的肌肉损失^[22]。白藜芦醇在肿瘤与正常细胞中表现出的差异化调控特性，为其在放射治疗领域的应用提供了独特的药理学基础，这种选择性作用机制引发了1个关键科学命题：白藜芦醇是否能够协同实现肿瘤细胞的有效杀灭与正常组织的放射防护。

2 白藜芦醇的放射增敏作用

2.1 肿瘤细胞的辐射抗性

肿瘤的辐射抗性是由多种因素造成的，包括肿瘤细胞本身存在的异常基因、肿瘤异质性等内在因素，以及肿瘤微环境等外在因素，内因与外因共同

导致肿瘤细胞辐射抗性的产生,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)在肿瘤的增殖、转移和复发中起着关键作用,其可以防止辐射诱导的损伤和适应辐射产生的变化,因此 CSCs 具有内在和外在的辐射抗性,CSCs 辐射抗性的机制包括—通过调节 DNA 修复和氧化还原系统,直接减少辐射诱导的 DNA 断裂和 ROS 导致的细胞应激,以及通过改变代谢和细胞信号,间接适应辐射后的肿瘤微环境^[24]。此外,在放疗过程中,辐射诱导的损伤反应会导致细胞死亡,但放疗同时也会使细胞激活损伤修复和生存信号通路,以缓解辐射诱导的细胞毒性作用,最终同样导致了辐射抗性的产生^[25],因此,若想要提高放疗的治疗效果,肿瘤辐射抗性是必须要克服的障碍,改善肿瘤辐射抗性是提高放疗疗效的重要策略。

细胞凋亡在癌症发生、发展和治疗中扮演着复杂角色,细胞凋亡过程中会发生不受控制的生长分化和损伤,这些不可控因素可导致癌症的发生,白藜芦醇的抗肿瘤作用可以通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞而实现,此外,在癌症早期,自噬对肿瘤的发生、发展、侵袭和转移具有抑制作用^[17]。因此,细胞凋亡和自噬同样是治疗癌症的重要靶点。

2.2 放射增敏作用机制

近年来,多项研究表明,白藜芦醇可通过多种分子途径增强肿瘤细胞的放射敏感性,包括调控细胞周期、诱导细胞衰老和凋亡、促进自噬、抑制 DNA 损伤修复、调节免疫微环境、钙信号通路调控、以及靶向肿瘤干细胞等^[26]。

2.2.1 调控细胞周期 白藜芦醇可通过影响细胞周期关键调控因子诱导细胞周期阻滞,从而增强放疗敏感性。在鼻咽癌中,Tan 等^[27]使用 CNE-1 细胞和 BALB/c 小鼠建立了鼻咽癌模型,给予白藜芦醇处理,以及敲除或过表达 E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1),结果发现白藜芦醇通过下调 E2F1, 及其下游的磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt) 信号通路,从而诱导 G₁ 期阻滞,进而抑制细胞集落形成能力并降低肿瘤体积和重量,增强了鼻咽癌模型的放射敏感性。在神经胶质瘤中,Qian 等^[28]结合 3D 磁共振检测白藜芦醇能否增强 SD 大鼠胶质母细胞瘤模型的放射敏感性,结果发现白藜芦醇通过抑制共济失调突变基因 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 及其磷酸化、减少 γ -磷酸化组蛋白 H2A.X (gamma-phosphorylated histone H2A.X at serine 139, γ H2AX)

的磷酸化和激活肿瘤蛋白 p53 (cellular tumor antigen p53, p53) /细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1, p21) 通路,最终诱导 G₀/G₁ 期阻滞。在结直肠癌中,Amintas 等^[29]发现白藜芦醇联合辣椒素可诱导结直肠癌细胞 (HT29、HCT116 和 SW480) 的 S 期和 G₂/M 期阻滞,增强了 3 种细胞系的放射敏感性,其效果与 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 相当,但避免了传统化疗的毒性问题,在 RAG γ 2C^{-/-} 小鼠移植瘤模型中,联合治疗显著抑制肿瘤体积的增长,且与 5-FU 相比,未引起明显的系统性毒性。在前列腺癌细胞中,Fang 等^[30]发现白藜芦醇可通过上调抗增殖分子和下调促增殖分子,抑制 PC-3 细胞增殖,还通过 γ -H2AX 标记的 DNA 损伤反应诱导 PC-3 细胞衰老。Chen 等^[31]还发现花生茎提取物中的白藜芦醇可通过诱导细胞 G₂/M 期阻滞,增强 LAPC-4-KD 和 PC-3-KD 细胞的放射敏感性,在对 BALB/c AnN 小鼠放疗的基础上引入白藜芦醇或花生茎提取物后,能够显著缩小肿瘤体积。

2.2.2 诱导细胞凋亡和自噬 白藜芦醇可通过多种途径促进肿瘤细胞凋亡。Vendrely 等^[32]发现在胰腺导管癌 Capan-2 细胞中,白藜芦醇联合辣椒素显著提高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl2-associated X protein, Bax) /B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 比例,进而促进细胞凋亡,但对放射抵抗性细胞 PANC-1 无效。在神经胶质瘤中,白藜芦醇能够上调 p53/Bcl-2 相关凋亡启动因子 (Bcl2-associated agonist of cell death, Bad) /半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cysteine-aspartic protease-9, Caspase-9) 通路,诱导细胞凋亡^[28],同时通过上调自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3-phosphatidylethanolamine conjugate, LC3-II), 和卷曲螺旋、肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白 (myosin-like BCL2-interacting protein, Beclin-1) 的表达,促进自噬体的形成^[33]。Wang 等^[33]特别指出,白藜芦醇能够抑制神经胶质瘤干细胞的自我更新能力并促进其自噬。在黑色素瘤研究中,Fang 等^[34]发现在 SK-MEL-5 和 HTB-65 细胞中,白藜芦醇通过下调细胞周期蛋白 B (G₂/mitotic-specific cyclin-B, Cyclin B) /细胞周期蛋白 D (G₁/S-specific cyclin-D, Cyclin D)、细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) /细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)

等促增殖分子的表达, 和下调 Bcl-2、生存素 (Survivin)、细胞凋亡抑制蛋白 (FLICE-like inhibitory protein, FLIP) 等抗凋亡分子的表达, 以及激活半 Caspase-3 依赖性凋亡途径等途径, 最终诱导细胞凋亡。在乳腺癌研究中, Komorowska 等^[35]发现, 白藜芦醇通过上调 Bax/Bcl-2 比例, 以及激活 Caspase-3 和 Caspase-8, 促进了 MCF7 细胞和 HCC38 细胞的凋亡。da Costa 等^[36]也得出相似的结论, 他们的研究发现, 白藜芦醇能够通过降低 Bax/Bcl-2 比例和提高 caspase 8 活性, 进而激活外源性凋亡途径, 最终促进 MCF-7 细胞的凋亡。

2.2.3 抑制 DNA 损伤修复 白藜芦醇可抑制 DNA 损伤修复过程。在胰腺导管癌中, 白藜芦醇联合辣椒素通过增加 ROS 的生成, 加剧了 DNA 损伤, 同时还能通过抑制 ATM 磷酸化, 进而减少 γH2AX 磷酸化, 使 DNA 修复第一步受阻^[32]。神经胶质瘤研究显示, 白藜芦醇通过诱导 G₀/G₁ 期阻滞, 以及促进神经胶质瘤干细胞自噬, 最终抑制 DNA 修复^[28,33]。前列腺癌研究发现, 白藜芦醇和花生茎提取物通过上调 ATM/检查点激酶 2 (checkpoint kinase 2, CHK2) / p53 通路, 延长了 DNA 损伤修复时间, 还通过诱导细胞 G₂/M 期阻滞, 使细胞在 DNA 损伤未修复时进入凋亡^[31]。

2.2.4 免疫微环境调节 白藜芦醇对肿瘤免疫微环境具有调节作用。在神经胶质瘤中, 白藜芦醇联合放疗可下调增殖细胞核抗原 Ki-67 (kiel-67, Ki-67) 和程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达, 以及调节免疫细胞比例, 最终增强了免疫杀伤功能并改善了免疫抑制微环境^[28]。在乳腺癌中, Aghamiri 等^[37]研究表明, 白藜芦醇可通过抑制缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 表达, 进而减弱 MCF-7 细胞对缺氧的适应性, 使 G₀ 期细胞重新进入细胞周期, 增加了 5-FU 摄取。

2.2.5 肿瘤干细胞靶向 白藜芦醇对肿瘤干细胞具有抑制作用。在神经胶质瘤干细胞中, 白藜芦醇能显著抑制神经胶质瘤干细胞的自我更新能力并减少其干性, 同时通过促进神经瘤干细胞的自噬, 最终增强了神经胶质瘤干细胞的放射敏感性^[33]。在前列腺癌研究中, El-Benhabwy 等^[38]通过检测干细胞标记物, 靶向放射抵抗性前列腺癌 PC-3 细胞中的癌症干细胞, 研究白藜芦醇对 PC-3 细胞的放射增敏作用, 结果发现白藜芦醇通过降低肿瘤干细胞的表达, 以及调控上皮间质转化, 从而增强 PC-3 细胞

对放射治疗的敏感性。此外, 白藜芦醇和花生茎提取物对 LAPC4-KD 和 PC3-KD 细胞的增殖具有显著抑制作用, 且两种细胞系均为 DAB2 相互作用蛋白 (disabled 2-interacting protein, DAB2IP) 缺陷型的耐放射性前列腺癌细胞^[31]。在胶质母细胞瘤中, Yang 等^[39]研究发现白藜芦醇通过抑制信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路, 显著降低了 GBM-CD133⁺细胞的肿瘤形成能力和自我更新能力, 并诱导其凋亡, 最终增强了 GBM-CD133⁺细胞的放射敏感性。

2.2.6 钙信号通路调控 在肺癌 A549 细胞中, Wu 等^[40]发现白藜芦醇通过下调基质相互作用分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1) 和钙释放激活钙调节因子 1 (calcium release-activated calcium modulator 1, Orai1) 表达, 抑制钙池操纵的钙内流 (store-operated calcium entry, SOCE) 过程, 导致细胞存活率下降和线粒体膜电位降低, 从而增强了 A549 细胞的放射敏感性。

2.2.7 其他肿瘤类型研究 在皮肤癌大鼠模型中, 肖明伦等^[41]发现白藜芦醇的天然糖苷衍生物白藜芦醇苷, 可在 10~30 mg/kg 的剂量范围内上调 Bax 和下调 Bcl-2, 还能通过减轻炎症与氧化应激, 以及抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK), 协同增强放疗后皮肤癌大鼠的抗肿瘤效果。此外, 在食管癌^[42]和甲状腺癌^[43]中, 白藜芦醇也表现出抑制细胞增殖、促进细胞凋亡和调控细胞周期等作用。

有关白藜芦醇提升肿瘤放射敏感性的基础实验见表 1, 白藜芦醇放射增敏的相关机制见图 2。

3 白藜芦醇的放射防护作用

3.1 放射治疗的不良反应及其机制

随着现代放疗技术 (如调强放疗) 的进一步精进, 放疗的不良反应也随之减少, 但仍然无法完全避免, 放疗的不良反应取决于很多因素, 例如照射的位置和危及器官的功能状态等^[44], 放疗对患者产生的毒性作用可分为急性放射毒性和晚期放射毒性, 急性放射毒性主要发生在具有快速自我更新潜能的器官, 例如皮肤、胃肠道和骨髓等^[45], 在放疗后, 患者可能会在 3 个月内出现急性放射毒性, 在 3 个月后甚至多年间出现晚期放射毒性^[46], 急性放射毒性主要有放射性皮肤损伤、掉发、口干症、炎症、疼痛、恶心、呕吐和疲劳等^[47], 晚期放射毒性

表1 白藜芦醇提升肿瘤放射敏感性的体内外基础实验

Table 1 *In vitro and in vivo experiments on resveratrol enhancing tumor radiosensitivity*

| 癌症种类 | 细胞系/动物种属 | 剂量 | 结果 | 参考文献 |
|------------|---|---|---|------|
| 结直肠癌 | 体外: HT29、HCT116、SW480、NCM460细胞 体内: 8~12周龄RAG γ 2C ^{-/-} 小鼠 | 放疗: 6 Gy (体内) 白藜芦醇: IC ₅₀ (45.89±3.48)~(243.7±25.32) μmol·L ⁻¹ (体外) 50 mg·kg ⁻¹ (体内) | 与辣椒素联合调控细胞周期, 促进细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 且毒性低于5-FU | 29 |
| 乳腺癌 | 体外: HCC 38、MCF7细胞 | 放疗: 6 Gy (体外) 白藜芦醇: 25、50 μmol·L ⁻¹ (体外) | 诱导细胞凋亡, 阻止DNA修复, 降低抗氧化反应 | 35 |
| 胶质母细 胞瘤 | 体内: SD雄性大鼠 | 放疗: 5 Gy (体内) 白藜芦醇: 40 mg·kg ⁻¹ (体内) | 抑制肿瘤生长, 诱导DNA损伤并抑制DNA修复, 诱导细胞凋亡和调控细胞周期, 激活抗肿瘤免疫 | 28 |
| 甲状腺癌 | 体外: SW579细胞 | 放疗: 2 Gy (体外) 白藜芦醇: 25 μmol·L ⁻¹ (体外) | 抑制细胞增殖, 调控细胞周期, 促进凋亡, 抑制Ki67、Survivin、NBS1和ATM的表达 | 43 |
| 肺癌 | 体外: A549细胞 | 放疗: 4 Gy (体外) 白藜芦醇: 100 μmol·L ⁻¹ (体外) | 通过下调Orai1和STIM1的表达, 抑制钙池操纵的钙内流 | 40 |
| 前列腺癌 | 体外: PC-3细胞 | 放疗: 2、4、6、8 Gy (体外) 白藜芦醇: 35、70、140 μmol·L ⁻¹ (体外) | 降低肿瘤干细胞的表达, 调控上皮间质转化 | 38 |
| 胰腺导管 腺癌 | 体外: Capan-2细胞 体内: 8~12周龄雄性瑞士裸鼠 | 放疗: 6 Gy (体外) 2 Gy (体内) 白藜芦醇: 50 mg·kg ⁻¹ (体内) | 与辣椒素联合抑制DNA修复、诱导DNA损伤, 促进细胞凋亡, 增加氧化应激 | 32 |
| 乳腺癌 | 体外: MCF-7细胞 | 放疗: 2 Gy (体外) 白藜芦醇: 20 μmol·L ⁻¹ (体外) | 抑制HIF-1 α 的表达, 增加5-FU的摄取 | 37 |
| 乳腺癌 | 体外: MCF-7细胞 | 放疗: 3 Gy (体外) 白藜芦醇: 10 μmol·L ⁻¹ (体外) | 诱导细胞衰老、死亡和凋亡, 增加氧化应激, 调控细胞周期 | 36 |
| 食管癌 | 体外: TE-10和KYSE-150细胞 | 放疗: 4 Gy (体外) 白藜芦醇: 75 μmol·L ⁻¹ (体外) | 激活JNK1的表达, 上调Cleaved-Caspase-3蛋白的表达, 诱导细胞凋亡 | 42 |
| 前列腺癌 | 体外: LAPC-4-KD和PC-3-KD细胞 体内: 6周龄雄性BALB/cAnN小鼠 | 放疗: 2 Gy (体外) 12 Gy (体内) 白藜芦醇: 25 μg·mL ⁻¹ (体外) 5 mg·kg ⁻¹ (体内) | 诱导细胞死亡, 调控细胞周期, 阻止DNA修复, 缩小肿瘤体积 | 31 |
| 鼻咽癌 | 体外: CNE-1细胞 体内: 6周龄雄性BALB/c小鼠 | 放疗: 2~6 Gy (体外) 4 Gy (体内) 白藜芦醇: 50 μmol·L ⁻¹ (体外) 50 mg·kg ⁻¹ (体内) | 下调E2F1和抑制p-Akt, 诱导G ₁ 期细胞停滞 | 27 |
| 神经胶 质瘤 | 体外: SU-2细胞 体内: 5周龄雄性BALB/c小鼠 | 放疗: 6 Gy (体外) 6 Gy (体内) 白藜芦醇: 75 mmol·L ⁻¹ (体外) 150 mg·kg ⁻¹ (体内) | 抑制肿瘤干细胞的自我更新和干性、诱导自噬、促进细胞凋亡和阻止DNA修复 | 33 |
| 黑色素瘤 | 体外: SK-MEL-5和HTB-65细胞 | 放疗: 4 Gy (体外) 白藜芦醇: 50 μmol·L ⁻¹ (体外) | 诱导细胞凋亡和抑制细胞增殖 | 34 |
| 前列腺癌 | 体外: PC-3细胞 | 放疗: 8 Gy (体外) 白藜芦醇: 50 μmol·L ⁻¹ (体外) | 诱导细胞凋亡和抑制细胞增殖 | 30 |
| 胶质母细 胞瘤 | 体外: GBM患者来源的GBM-CD133 ⁺ TIC和GBM-CD133 ⁻ 细胞 体内: 8周龄SCID小鼠 | 放疗: 2、4、6、8、10 Gy (体外) 白藜芦醇: 10、50、100、200 μmol·L ⁻¹ (体外) | 诱导细胞凋亡和抑制STAT3信号通路 | 39 |

IC₅₀-半数最大抑制浓度; NBS1-奈梅亨断裂综合征蛋白1; GBM-胶质母细胞瘤。IC₅₀-the half maximum inhibitory concentration; NBS1-Nijmegen breakage syndrome protein 1; GBM-glioblastoma multiforme.

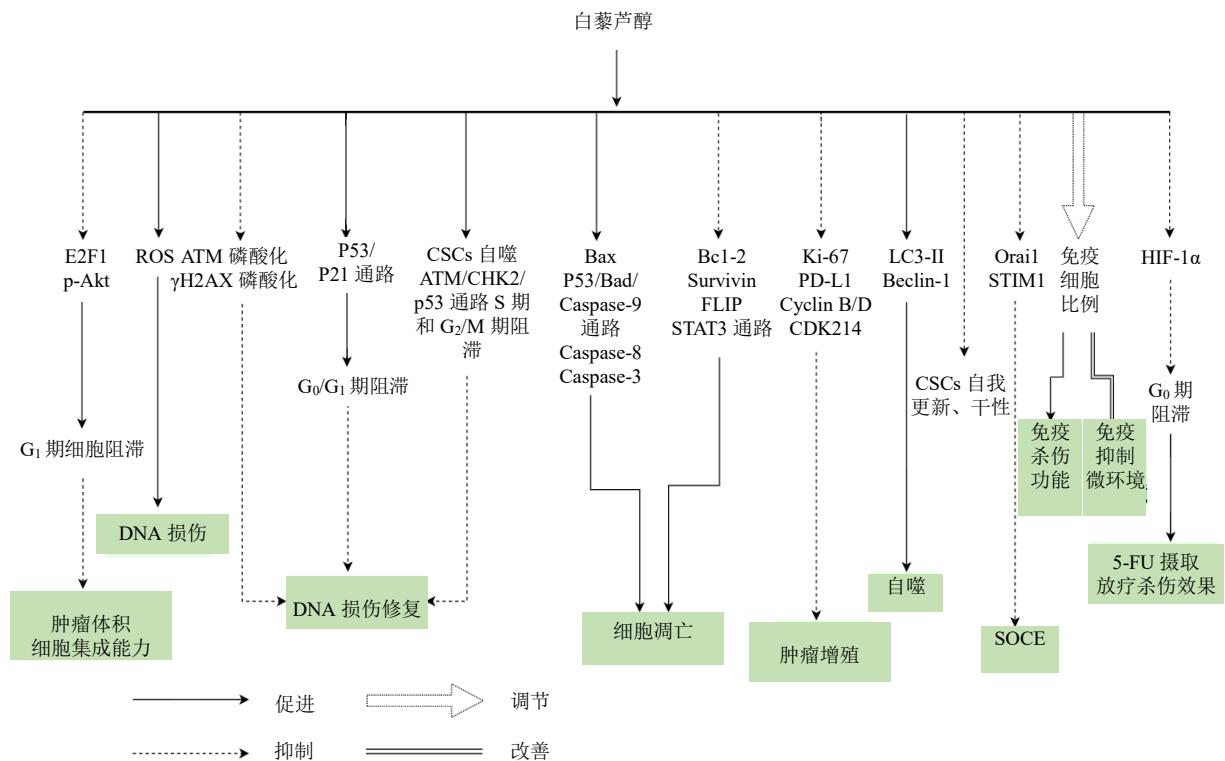


图 2 白藜芦醇放射增敏机制示意图

Fig. 2 Schematic diagram of resveratrol's radiosensitization mechanism

包括放射性骨坏死、放射性龋齿、纤维化、毛细血管扩张、淋巴水肿和放射性器官损伤等^[48-49]，无论是急性放射性损伤还是晚期放射性损伤，二者都严重影响着患者的生活质量和治疗效果，值得注意的是，在治疗初期没有表现出急性放射性损伤的患者并不意味着，在未来不会出现晚期放射性损伤，放疗的不良反应可能会持续影响患者数年甚至一生，且机体的所有器官均有可能受到影响^[45]，因此，不良反应的治疗是一场持续不停的辩证跋涉。

在放疗早期，辐射会导致特定的靶细胞凋亡或坏死，这些靶细胞主要是具有快速更新能力的细胞，如胃肠道上皮细胞、口腔黏膜和皮肤细胞，细胞的死亡进一步导致急性炎症反应的发生，若机体的修复机制不足以抵抗持续的组织损伤，则在放疗晚期，急性炎症会进展为慢性炎症，许多急性放射毒性可以用靶细胞假说来解释，但晚期放射毒性的病理生理学要复杂得多，例如，辐射会促使转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 从潜伏状态释放，从而导致胶原沉积和器官纤维化，辐射还会导致 DNA 双链断裂，若其修复异常可能引发细胞衰老或恶性转化，辐射诱导的 ROS 和血管内皮损伤可引发持续炎症，形成“伤口愈合异常”

的恶性循环，上述 DNA 损伤和氧化应激会导致组织干细胞耗竭，从而导致其再生能力下降，此外，辐射还会导致血管内皮细胞死亡、免疫细胞损伤和肠道菌群失调，从而引发组织缺氧、免疫抑制和加重肠道炎症反应等不良后果^[50-52]。由此可见，辐射诱导的细胞死亡、DNA 损伤、细胞衰老、氧化应激和纤维化机制是环环相扣的，各个机制之间相互作用共同促进疾病的发生发展。

3.2 白藜芦醇的放射防护作用具体机制

辐射会激活正常组织中的损伤修复级联反应，该级联反应始于 DNA 损伤应答，包括细胞凋亡、有丝分裂死亡和细胞衰老，随后引发持续的细胞因子级联反应，导致炎症及过度的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和胶原沉积，这些过程主要受活性氧/活性氮失衡和组织缺氧调控^[53]。白藜芦醇已被证实具有放射防护作用，是放疗保护剂的一种，其可以通过调节相关信号通路、抗氧化、抗炎和增强 DNA 损伤修复来缓解辐射诱导的放射性损伤^[54]。本文将从分子机制到组织保护效应，系统阐述白藜芦醇的放射防护作用。

3.2.1 调控 DNA 损伤修复机制 辐射诱导的 DNA 损伤会激活复杂的修复系统。Jin 等^[55]使用 HaCaT

细胞和 BALB/c 小鼠探讨了白藜芦醇对辐射诱导的皮肤 DNA 损伤的保护作用, 结果发现, 白藜芦醇可通过调节 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默调节蛋白 7 (silent mating type information regulation protein 7, SIRT7)/高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 信号轴显著促进 DNA 损伤修复, 具体机制包括: 白藜芦醇通过磷酸化 AMPK, 间接激活 SIRT7, SIRT7 使 HMGB1 去乙酰化, 促使 HMGB1 从细胞质转位至细胞核, 核内 HMGB1 作为 DNA 伴侣蛋白, 促进 DNA 损伤修复, 从而减轻辐射引起的皮肤损伤。

3.2.2 调节免疫反应和炎症 Khalil 等^[56]研究表明, 白藜芦醇可通过诱导 Th2 免疫反应, 从而增强受辐射影响肝脏的免疫应答, 并降低干扰素 γ (interferon gamma, INF- γ) 等促炎因子的水平, 同时, 白藜芦醇还能够显著上调肝脏中 Kupffer 细胞白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) mRNA 的表达, 进一步强化抗炎反应, 此外, 白藜芦醇还能提高循环内皮细胞的数量, 从而抵抗细胞凋亡, 最终发挥维持血管内皮完整性的作用。

3.2.3 保护肠道黏膜屏障 动物实验已证实白藜芦醇能够上调多种关键蛋白的表达, 包括闭锁小带 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、ZO-2、闭锁蛋白、连接黏附分子 A (junctional adhesion molecule A, JAM-A)、黏蛋白和凯萨林菌素, 这些蛋白对于维持肠道黏膜屏障完整性至关重要^[57]。在放射性肠炎和肠道损伤方面, 王永霞等^[58]和 Radwan 等^[59]的研究均表明, 白藜芦醇可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 通路, 减轻辐射后的大鼠肠道炎症, 白藜芦醇还能显著降低辐射引起的脂质过氧化产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的水平, 同时提高抗氧化剂还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性, 从而减轻放疗诱导的氧化应激损伤, 改善肠道黏膜损伤和绒毛隐窝结构。

3.2.4 激活抗氧化通路 白藜芦醇通过双重机制减轻辐射诱导的氧化损伤, Qin 等^[60]建立 IEC-6 细胞和 C57BL/6 小鼠放射性肠炎模型发现, 白藜芦醇除了通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 进而增强叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FOXO3a) 的抗氧化和抗凋亡功能外, 还能通过激活 SIRT1, 进一步促

进 FOXO3a 的去乙酰化, 进而上调 SOD2 和 CAT 的表达, 最终减轻辐射诱导的氧化应激。此外, 白藜芦醇还显著降低了 ROS 的水平, 并通过 SIRT1 介导的 p53 去乙酰化, 抑制了凋亡相关蛋白的表达, 从而减少肠道上皮细胞的凋亡, 最终保护肠道结构完整性。秦浩人^[61]的研究也证实了白藜芦醇通过活化 SIRT1 蛋白, 并调节 PI3K/Akt/FOXO3a 及 p53 信号通路, 从而增加抗氧化酶的表达、抑制氧化应激和促进细胞存活, 最终改善放射性肠损伤。Sun 等^[62]还发现, 白藜芦醇通过激活 SIRT1, 抑制了核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎性小体的激活, 从而减少 IL-1 β 的产生, 最终减轻辐射诱导的肠道炎症和损伤。

3.2.5 其他器官组织的保护作用 在放射性肺炎和纤维化方面, Yahyapour 等^[63]的研究表明, 白藜芦醇可通过激活抗氧化酶, 间接清除氧自由基和减轻氧化应激, 还通过减少淋巴细胞和肥大细胞浸润, 减轻了 NMRI 小鼠肺炎症状。此外, 白藜芦醇还能显著减轻肺纤维化, 逆转了肺泡和血管增厚。Najafi 等^[64]的研究则发现, 白藜芦醇能够通过激活抗氧化酶和抑制促氧化酶, 减轻了辐射诱导的氧化应激, 进而缓解 NMRI 小鼠生殖细胞的辐射损伤, 白藜芦醇还能显著减轻辐射引起的基底膜增厚和附睾精子密度下降, 但对睾丸间质细胞增生、生精小管萎缩和水肿的保护作用有限。

此外, 白藜芦醇还能缓解电离辐射导致的卵巢早衰、唾液腺功能障碍和骨髓抑制, Said 等^[65]研究发现, 白藜芦醇能够通过激活 SIRT1, 以抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1] 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的转录活性, 进而抑制两者介导的炎症反应, 最终缓解 SD 大鼠卵巢炎症。另一方面, 白藜芦醇通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 的表达和增加抗穆勒氏管激素 (anti-müllerian hormone, AMH) 的水平, 发挥卵巢功能保护作用。Xu 等^[66]研究发现, 白藜芦醇能够显著降低 ICR 小鼠唾液腺组织中 MDA 的含量、恢复唾液腺组织中 SOD 的活性以及抑制 TGF- β 1 的表达, 最终逆转了辐射诱导的唾液分泌减少, 恢复了唾液淀粉酶活性, 并减轻了唾液腺的纤维化程度。伍芮^[67]研究发现, 白藜芦

醇可以显著逆转电离辐射诱导的 C57BL/6 小鼠骨髓细胞中 P-Janus 蛋白酪氨酸激酶 2 (phosphorylated janus-associated tyrosine kinase 2, P-JAK2) /JAK2, 以及 P-信号转导和转录激活因子 3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, P-STAT3) /信号转导和 STAT3 比值的下降, 最终缓解小鼠的骨髓辐射损伤。

表 2 总结了有关探讨白藜芦醇放疗减毒的基础研究, 图 3 展示了白藜芦醇放疗减毒的相关机制。

4 结语与展望

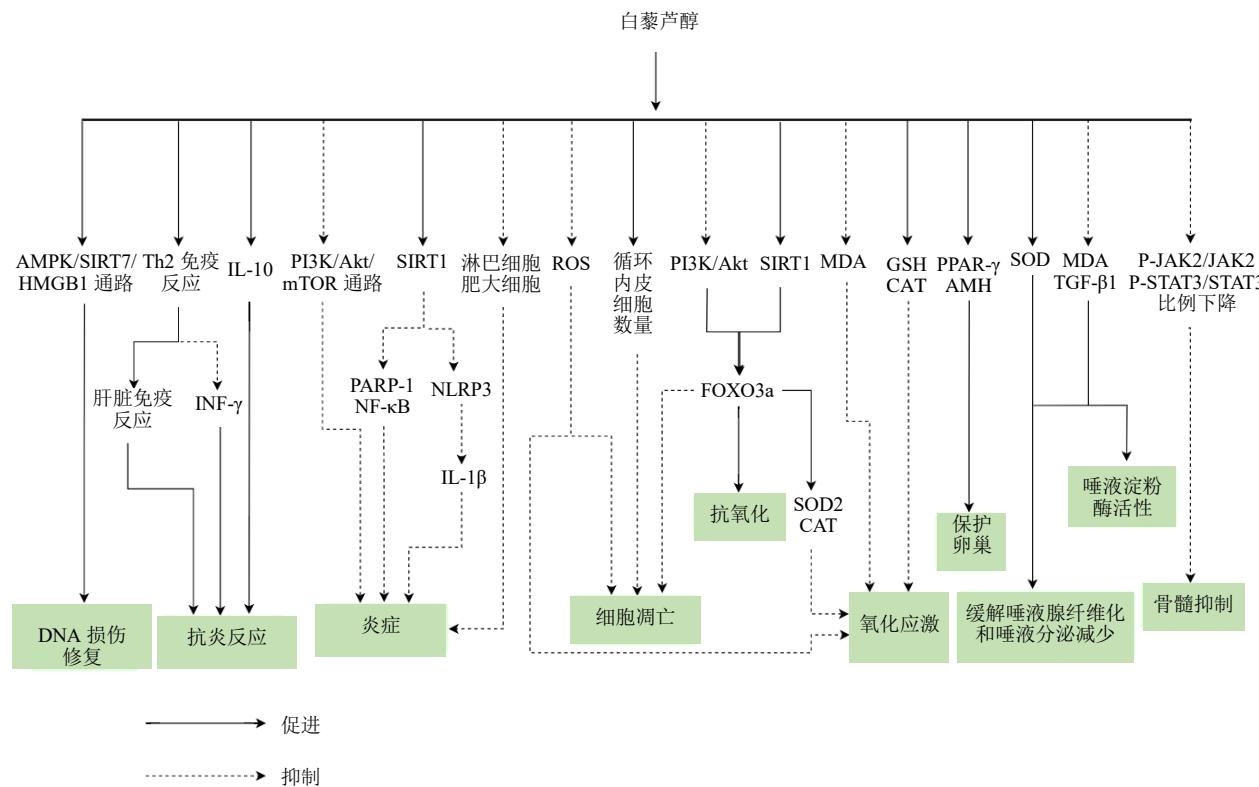
白藜芦醇通过多靶点作用机制, 既能增强放疗对肿瘤细胞的杀伤效果, 又能缓解放疗导致的放射

性损伤, 具有“增效减毒”的双重潜力, 在多种癌种和多种放射性损伤中均有应用潜力^[68]。总结图 2 和图 3 的机制示意图, 可以发现白藜芦醇发挥放射增敏和减轻放疗不良反应的作用机制存在某些相反之处, 例如, 白藜芦醇通过调控细胞周期蛋白, 促进了肿瘤细胞的凋亡, 还通过促进肿瘤细胞周期阻滞和提高 ROS 的水平, 进而抑制肿瘤细胞的 DNA 损伤修复, 同时促进肿瘤细胞的 DNA 损伤, 此外, 白藜芦醇还能调控免疫细胞比例, 增强了机体免疫杀伤功能, 而在正常细胞中, 白藜芦醇通过调控 AMPK/SIRT7/HMGB1 轴, 进而促进正常细胞的 DNA 损伤修复, 还通过降低 ROS 水平和上调 FOXO3a, 抑制

表 2 白藜芦醇放疗减毒作用的体内外基础实验

Table 2 *In vitro and in vivo experiments on radioprotective effects of resveratrol*

| 损伤类型 | 细胞系/动物种属 | 剂量 | 结果 | 参考文献 |
|---------|--|--|---|------|
| 肠道损伤 | 体内: 8月龄雄性大鼠 | 放疗: 5 Gy (体内) 白藜芦醇: 20 mg·kg ⁻¹ (体内) | 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路 | 58 |
| 放射性损伤 | 体外: HaCaT 细胞 体内: 4~6 周龄雄性 BALB/c 小鼠 | 放疗: 8 Gy (体外)、40 Gy (体内) 白藜芦醇: 1 μmol·L ⁻¹ (体外) 20 μmol·L ⁻¹ (体内) | 调控 AMPK/SIRT7/HMGB1 轴缓解 DNA 损伤 | 55 |
| 放射性肠炎 | 体外: IEC-6、LoVo 和 HCT 细胞 体内: 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 | 放疗: 10 Gy (体外) 12 Gy (体内) 白藜芦醇: 1 μmol·L ⁻¹ (体外) 40 mg·kg ⁻¹ (体内) | 活化 SIRT1 蛋白并调节 PI3K/Akt/ FOXO3a 及 p53 信号通路 | 61 |
| 放射性肠炎 | 体外: IEC-6 细胞 体内: 4~6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 | 放疗: 0、2、4、6、8、10 Gy (体外)、12 Gy (体内) 白藜芦醇: 1 μmol·L ⁻¹ (体外) 40 mg·kg ⁻¹ (体内) | 调控 SIRT1/FOXO3a 和 PI3K/Akt 途径, 抑制氧化应激和凋亡 | 60 |
| 炎症反应 | 体内: 8 周龄雄性 Wistar 大鼠 | 放疗: 2 Gy (体内) 白藜芦醇: 100 mg·kg ⁻¹ (体内) | 诱导免疫反应, 降低促炎因子水平, 抗凋亡 | 56 |
| 骨髓抑制 | 体内: 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 | 放疗: 6 Gy (体内) 白藜芦醇: 50、100 mg·kg ⁻¹ (体内) | 激活 JAK2/STAT3 途径, 抗骨髓抑制 | 67 |
| 放射性炎症 | 体内: 8~10 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 性肠病 | 放疗: 7.2 Gy (体内) 白藜芦醇: 50、100、200 mg·kg ⁻¹ (体内) | 调节 SIRT1-NLRP3-IL-1β 轴, 缓解辐射诱导的炎症 | 62 |
| 放射性肺炎 | 体内: 雄性 NMRI 小鼠 和纤维化 | 放疗: 18 Gy (体内) 白藜芦醇: 200 mg·kg ⁻¹ (体内) | 激活抗氧化酶, 减轻氧化应激, 减少淋巴细胞浸润, 减轻肺炎症症状, 逆转肺泡和血管增厚, 减轻纤维化 | 63 |
| 精子损伤 | 体内: 6~8 周龄雄性 NMRI 小鼠 | 放疗: 2 Gy (体内) 白藜芦醇: 100 mg·kg ⁻¹ (体内) | 激活 SIRT1 促进 DNA 修复、抑制 NF-κB/COX-2, 减少炎症、增强抗氧化酶活性 | 64 |
| 放射性肠炎 | 体内: 雄性白化大鼠 | 放疗: 5 Gy (体内) 白藜芦醇: 20 mg·kg ⁻¹ (体内) | 抑制 PI3K/Akt/mTOR 轴, 减轻辐射后的肠道炎症 | 59 |
| 卵巢早衰 | 体内: 23 d 雌性 SD 大鼠 | 放疗: 3.2 Gy (体内) 白藜芦醇: 25 mg·kg ⁻¹ (体内) | 上调 SIRT1 的表达, 从而抑制 NF-κB 和 PARP-1 引起的炎症反应 | 65 |
| 唾液腺功能障碍 | 体内: 8 周龄 ICR 雄性小鼠 | 放疗: 15 Gy (体内) 白藜芦醇: 20 mg·kg ⁻¹ (体内) | 抑制 TGF-β1 的表达, 恢复唾液淀粉酶和 SOD 的活性 | 66 |



了细胞凋亡，在免疫调控方面，白藜芦醇能够通过减少肥大细胞和淋巴细胞浸润而发挥抗炎作用。

值得注意的是，白藜芦醇的生物利用度和水溶性均较差，在 80% 的吸收中，只有大约 1% 的生物利用度，且白藜芦醇在口服后会被迅速代谢，其被肝脏代谢后会形成 2 种形式的白藜芦醇，既葡萄糖醛酸化的白藜芦醇和硫酸化的白藜芦醇，但二者与白藜芦醇本身相比有益活性较低，此外，机体吸收的白藜芦醇在约 30 min 内被迅速排出体外，75% 的白藜芦醇存在于尿液中而不能被机体利用，因此，在体外实验所得出的有效浓度往往较难在体内实验中得到验证^[69]。白藜芦醇在高剂量和长时间作用的条件下会产生毒性，有研究报道称高剂量的白藜芦醇会抑制细胞色素 P450 系统，服用剂量大于 0.5 g/d 时，会出现轻度的腹泻、恶心、呕吐、胀气、腹部绞痛、头痛和皮疹等症状^[70]，且长期摄入白藜芦醇会导致甲状腺肿，在多发性骨髓瘤患者中还会引起的肾毒性，还有研究报道称，白藜芦醇与某些药物相互作用会对机体产生有害影响，因此在临床试验中较难确定在保证被试者安全的条件下，所给予被试者的有效白藜芦醇浓度，这是白藜芦醇临床转

化的一大障碍^[71]。

近年来，有研究发现使用纳米制剂进行运输和递送可能有助于克服白藜芦醇低生物利用度和低水溶性的难题，以期提高治疗效果并改进抗癌治疗的策略^[72-73]，例如，Wang 等^[74]通过自发共组装成功设计了由齐墩果酸、熊果酸和白藜芦醇组成的纳米颗粒，该新型三元纳米颗粒具有亲水性，平均粒径为 239.9 nm，平均载药量为 19.77%，提升了白藜芦醇的抗氧化能力和细胞摄取效率。此外，目前已进行了白藜芦醇相关类似物和衍生物的研究^[75-76]，例如，紫檀芪（反式-3,5-二甲氧基-4'-羟基芪）、反式-3,5,4'-三甲氧基二苯乙烯和反式-3,4,5,4'-四甲氧基芪等，可表现出比白藜芦醇更高的生物利用度和抗癌活性^[70]，未来研究可聚焦于白藜芦醇衍生物及其类似物，或联合其他放疗增敏剂进行治疗，而在白藜芦醇剂量优化上，不同肿瘤类型的最佳联合剂量仍需探索，未来仍需更多大样本随机对照试验，验证白藜芦醇安全性和有效性以推动其临床转化。

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] Filho A M, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide [J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(7): 1336-1346.
- [3] Allen C, Her S, Jaffray D A. Radiotherapy for cancer: Present and future [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 1-2.
- [4] Olivares-Urbano M A, Griñán-Lisón C, Marchal J A, et al. CSC radioresistance: A therapeutic challenge to improve radiotherapy effectiveness in cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1651.
- [5] Sun X H, Dong M X, Li J L, et al. NRF2 promotes radiation resistance by cooperating with TOPBP1 to activate the ATR-CHK1 signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2024, 14(2): 681-698.
- [6] Barazzuol L, Coppes R P, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1538-1554.
- [7] Almatroodi S A, A Alsahli M, S M Aljohani A, et al. Potential therapeutic targets of resveratrol, a plant polyphenol, and its role in the therapy of various types of cancer [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2665.
- [8] Frémont L. Biological effects of resveratrol [J]. *Life Sci*, 2000, 66(8): 663-673.
- [9] Kma L. Synergistic effect of resveratrol and radiotherapy in control of cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(11): 6197-6208.
- [10] Farhood B, Hassanzadeh G, Amini P, et al. Mitigation of radiation-induced gastrointestinal system injury using resveratrol or alpha-lipoic acid: A pilot histopathological study [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(4): 413-424.
- [11] Duta-Bratu C G, Nitulescu G M, Mihai D P, et al. Resveratrol and other natural oligomeric stilbenoid compounds and their therapeutic applications [J]. *Plants*, 2023, 12(16): 2935.
- [12] Abert Vian M, Tomao V, Gallet S, et al. Simple and rapid method for *cis*- and *trans*-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using chromolith columns [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1085(2): 224-229.
- [13] Fulda S. Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer [J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(17/18): 757-765.
- [14] Zhong Z X, Guo X, Zheng Y M. Network pharmacology-based and molecular docking analysis of resveratrol's pharmacological effects on type I endometrial cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(10): 1933-1944.
- [15] Berretta M, Bignucolo A, Di Francia R, et al. Resveratrol in cancer patients: From bench to bedside [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2945.
- [16] Wu S X, Xiong R G, Huang S Y, et al. Effects and mechanisms of resveratrol for prevention and management of cancers: An updated review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(33): 12422-12440.
- [17] Yang R, Dong H, Jia S, et al. Resveratrol as a modulatory of apoptosis and autophagy in cancer therapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(7): 1219-1230.
- [18] 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.
- [19] Han G H, Xia J F, Gao J J, et al. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(1): 1-12.
- [20] Gal R, Deres L, Toth K, et al. The effect of resveratrol on the cardiovascular system from molecular mechanisms to clinical results [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10152.
- [21] Liu K, Zhu Y H, Gao W J, et al. Resveratrol alleviates heart failure by activating FOXO3a to counteract oxidative stress and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 181: 117716.
- [22] Zhou D D, Luo M, Huang S Y, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9932218.
- [23] Tian B R, Liu J Y. Resveratrol: A review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(4): 1392-1404.
- [24] Park S Y, Kim J Y, Jun Y, et al. Strategies to tackle radiation resistance by penetrating cancer stem cell line of scrimmage [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2018, 13(1): 18-39.
- [25] Kim W, Lee S, Seo D, et al. Cellular stress responses in radiotherapy [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1105.
- [26] Cotino-Nájera S, Herrera L A, Domínguez-Gómez G, et al. Molecular mechanisms of resveratrol as chemo and radiosensitizer in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1287505.
- [27] Tan Y H, Wei X L, Zhang W Y, et al. Resveratrol enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating E2F1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1833-1841.
- [28] Qian L P, Mao L H, Mo W X, et al. Resveratrol enhances the radiosensitivity by inducing DNA damage and antitumor immunity in a glioblastoma rat model under 3 T MRI monitoring [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9672773.

- [29] Amintas S, Dupin C, Derieppe M A, et al. Resveratrol and capsaicin as safer radiosensitizers for colorectal cancer compared to 5-fluorouracil [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 183: 117799.
- [30] Fang Y J, DeMarco V G, Nicholl M B. Resveratrol enhances radiation sensitivity in prostate cancer by inhibiting cell proliferation and promoting cell senescence and apoptosis [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(6): 1090-1098.
- [31] Chen Y, Lien H M, Kao M C, et al. Sensitization of radioresistant prostate cancer cells by resveratrol isolated from *Arachis hypogaea* stems [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169204.
- [32] Vendrely V, Amintas S, Noel C, et al. Combination treatment of resveratrol and capsaicin radiosensitizes pancreatic tumor cells by unbalancing DNA repair response to radiotherapy towards cell death [J]. *Cancer Lett*, 2019, 451: 1-10.
- [33] Wang L, Long L M, Wang W J, et al. Resveratrol, a potential radiation sensitizer for glioma stem cells both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(4): 216-225.
- [34] Fang Y J, Bradley M J, Cook K M, et al. A potential role for resveratrol as a radiation sensitizer for melanoma treatment [J]. *J Surg Res*, 2013, 183(2): 645-653.
- [35] Komorowska D, Zaczek A, Kalenik S, et al. Efficacy of stilbene derivatives in sensitizing breast cancer cells to ionizing radiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2024, 58(5): 459-476.
- [36] da Costa Araldi I C, Bordin F P R, Cadoná F C, et al. The *in vitro* radiosensitizer potential of resveratrol on MCF-7 breast cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 282: 85-92.
- [37] Aghamiri S, Jafarpour A, Zandsalimi F, et al. Effect of resveratrol on the radiosensitivity of 5-FU in human breast cancer MCF-7 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15671-15677.
- [38] El-Benhawy S A, Morsi M I, Fahmy E I, et al. Role of resveratrol as radiosensitizer by targeting cancer stem cells in radioresistant prostate cancer cells (PC-3) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(12): 3823-3837.
- [39] Yang Y P, Chang Y L, Huang P N, et al. Resveratrol suppresses tumorigenicity and enhances radiosensitivity in primary glioblastoma tumor initiating cells by inhibiting the STAT3 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3): 976-993.
- [40] Wu L L, Lv L, Qian L T. Resveratrol sensitizes A549 cells to irradiation damage via suppression of store-operated calcium entry with Orai1 and STIM1 downregulation [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 587.
- [41] 肖明伦, 吴红霞, 沙前坤, 等. 虎黄烧伤搽剂中白藜芦醇苷对皮肤癌大鼠放疗后细胞凋亡、免疫功能和JNK信号通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 66-69.
- [42] 胡格, 朱宇, 周月鹏, 等. 白藜芦醇联合放疗对食管癌细胞株凋亡的影响 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2017, 27(3): 194-199.
- [43] 艾尼·沙塔尔, 张建庆, 丁伟, 等. 白藜芦醇增加甲状腺癌SW559细胞放射敏感性的机制 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 240-244.
- [44] De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet N G, et al. Radiotherapy toxicity [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 13.
- [45] FitzGerald T J, Bishop-Jodoin M, Laurie F, et al. Treatment toxicity: Radiation [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(6): 1027-1039.
- [46] Cox J D, Stetz J, Pajak T F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346.
- [47] Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer [J]. *Cancer Radiother*, 2021, 25(5): 507-513.
- [48] Ortigara G B, Bonzanini L I L, Schulz R E, et al. Late radiation effects in survivors of head and neck cancer: State of the science [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 162: 103335.
- [49] Meier E L, Mink van der Molen D R, Lansdorp C A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for local late radiation toxicity in breast cancer patients: A systematic review [J]. *Breast*, 2023, 67: 46-54.
- [50] Verginadis I I, Citrin D E, Ky B, et al. Radiotherapy toxicities: Mechanisms, management, and future directions [J]. *Lancet*, 2025, 405(10475): 338-352.
- [51] Cui J, Wang T J, Zhang Y X, et al. Molecular biological mechanisms of radiotherapy-induced skin injury occurrence and treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117470.
- [52] Chang S T, Lv J C, Wang X Z, et al. Pathogenic mechanisms and latest therapeutic approaches for radiation-induced lung injury: A narrative review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 202: 104461.
- [53] Barazzuol L, Coppes R P, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1538-1554.
- [54] Islam M M, Sultana N, Liu C, et al. Impact of dietary ingredients on radioprotection and radiosensitization: A comprehensive review [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2396558.
- [55] Jin Y, Liu X Y, Liang X T, et al. Resveratrol rescues cutaneous radiation-induced DNA damage via a novel AMPK/SIRT7/HMGB1 regulatory axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 13(10): 847.
- [56] Khalil A, Al-Massarani G, Aljapawe A, et al. Resveratrol modulates the inflammatory profile of immune responses

- and circulating endothelial cells' (CECs') population during acute whole body gamma irradiation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 528400.
- [57] Wang P, Wang J, Li D T, et al. Targeting the gut microbiota with resveratrol: A demonstration of novel evidence for the management of hepatic steatosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 81: 108363.
- [58] 王永霞, 樊捷婷, 武晓媛, 等. 白藜芦醇减轻直肠癌放疗大鼠肠道损伤效果及作用机制研究 [J]. 解剖学研究, 2023, 45(2): 127-132.
- [59] Radwan R R, Karam H M. Resveratrol attenuates intestinal injury in irradiated rats via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(2): 223-230.
- [60] Qin H R, Zhang H, Zhang X P, et al. Resveratrol attenuates radiation enteritis through the SIRT1/FOXO3a and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 554: 199-205.
- [61] 秦浩人. 白藜芦醇调节 SIRT1 相关信号通路改善放射性肠损伤的作用及机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [62] Sun H, Cai H, Fu Y, et al. The protection effect of resveratrol against radiation-induced inflammatory bowel disease via NLRP-3 inflammasome repression in mice [J]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 1-10.
- [63] Yahyapour R, Amini P, Saffar H, et al. Protective effect of metformin, resveratrol and alpha-lipoic acid on radiation-induced pneumonitis and fibrosis: A histopathological study [J]. *Curr Drug Res Rev*, 2019, 11(2): 111-117.
- [64] Najafi M, Cheki M, Amini P, et al. Evaluating the protective effect of resveratrol, Q10, and alpha-lipoic acid on radiation-induced mice spermatogenesis injury: A histopathological study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17(12): 907-914.
- [65] Said R S, El-Demerdash E, Nada A S, et al. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 103: 140-150.
- [66] Xu L P, Yang X, Cai J, et al. Resveratrol attenuates radiation-induced salivary gland dysfunction in mice [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(11): E23-E29.
- [67] 伍芮. 白藜芦醇经 JAK2/STAT3 途径拮抗电离辐射小鼠骨髓抑制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [68] 王立红, 吴文丽, 罗永明, 等. 白藜芦醇温敏型凝胶剂的制备及抗膀胱癌细胞研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2334-2342.
- [69] Drabińska N, Jarocka-Cyrtka E. Crosstalk between resveratrol and gut barrier: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15279.
- [70] Ren B X, Kwah M X, Liu C L, et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives [J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 63-72.
- [71] Shaito A, Posadino A M, Younes N, et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2084.
- [72] Annaji M, Poudel I, Boddu S H S, et al. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications [J]. *Cancer Rep*, 2021, 4(3): e1353.
- [73] Ali H E, Radwan R R. Synthesis, characterization and evaluation of resveratrol-loaded functionalized carbon nanotubes as a novel delivery system in radiation enteropathy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 167: 106002.
- [74] Wang Z L, Fu S Y, Han Y, et al. Ternary composite nanoparticles to improve the water solubility and stability of resveratrol: Preparation, characterization and bioavailability [J]. *Food Chem*, 2025, 474: 143258.
- [75] Kim J S, Jeong S K, Oh S J, et al. The resveratrol analogue, HS-1793, enhances the effects of radiation therapy through the induction of anti-tumor immunity in mammary tumor growth [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(6): 1405-1416.
- [76] Luo G Y, Sun L L, Li H, et al. The potent radioprotective agents: Novel nitronyl nitroxide radical spin-labeled resveratrol derivatives [J]. *Fitoterapia*, 2021, 155: 105053.

[责任编辑 王文倩]