

白藜芦醇联合化疗药物治疗结直肠癌的研究进展

Research progress in resveratrol combined with chemotherapy in the treatment of colorectal cancer

徐思蕾¹, 莫文慧¹, 陈 潼¹, 贾 冉¹, 李婷欣^{1,2,△}

XU Si-lei, MO Wen-hui, CHEN Tong, JIA Ran, LI Ting-xin

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

健康管理中心(健康管理研究所), 四川 成都 610041

【摘要】 结直肠癌是常见的胃肠道恶性肿瘤, 发病率和死亡率逐年上升, 对人类的健康造成巨大威胁。化学治疗是临床常用的治疗手段。白藜芦醇是一种天然非黄酮类多酚有机化合物, 可通过多种途径发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤活性。研究表明, 白藜芦醇与化疗药物联合使用具有明显优于单独用药的治疗效果。本文综述了白藜芦醇与常见化疗药物联合治疗结直肠癌的效果和可能机制, 为白藜芦醇用于结直肠癌的辅助治疗提供新的思路。

【关键词】 白藜芦醇; 化学治疗; 联合用药; 结直肠癌

【中图分类号】 R657.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0198-04

结直肠癌是全球第三大常见的恶性肿瘤, 严重影响人类的健康。临床常见的治疗方案有手术治疗、放射治疗和化学治疗。将天然化合物应用于癌症治疗的研究逐渐增多, 白藜芦醇作为一种天然植物化合物, 可防止结直肠癌的发生发展^[1], 联合化疗药物治疗时能产生显著的协同作用, 可通过其氧化、凋亡、抗炎等作用增强癌细胞对化疗药物的敏感性^[2]。本文对白藜芦醇及其与常见化疗药物联用在结直肠癌治疗中的效果和可能机制进行了总结, 为进一步研究提供参考。

1 白藜芦醇影响结直肠癌的可能机制

研究表明, 白藜芦醇可通过多种途径影响结直肠癌, 包括抑制细胞增殖、抑制转移、诱导凋亡、刺激自噬、调节免疫系统、减轻炎症、调节肠道微生物群和增强其他抗癌药物的效果等^[3]。白藜芦醇对结直肠癌的影响的研究仍在不断深入, 涉及的主要调控机制见图 1。

1.1 白藜芦醇与细胞增殖和凋亡 促炎细胞因子肿瘤坏死因子- β (TNF- β) 和 TNF- β 受体的表达可激活核转录因子 κ B (NF- κ B), 参与结直肠癌细胞的生长、增殖。白藜芦醇通过抑制 β 1-整合素, 阻断 TNF- β /TNF- β 受体介导的 NF- κ B 活化, 影响结直肠癌的增殖和凋亡^[4]; 白藜芦醇可调控 Notch 信号通路诱导结直肠癌细胞凋亡^[5]。白藜芦醇抑制多细胞肿瘤微环境中结直肠癌细胞和基质细胞之间的相互作用, 通过调节结直肠癌肿瘤微环境中 p53 和 Sirt-1 的相互串扰诱导细胞凋亡^[6]。白藜芦醇可显

著降低细胞中丝氨酸/苏氨酸激酶 1/2/3 (Akt1/2/3) 的磷酸化, 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路下调骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 的表达, 可上调 SATB2 促进 HCT 116 细胞 Bax-Caspase3/9 凋亡通路蛋白表达, 诱导结直肠癌细胞凋亡^[7]。在小鼠结肠癌模型中, 白藜芦醇可通过细胞焦亡抑制结肠癌^[8]。

1.2 白藜芦醇与细胞侵袭和转移 白藜芦醇可通过 Akt/GSK-3 β /Snail 信号通路逆转肿瘤上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 通过结合并激活结直肠癌中的 RKIP 蛋白, 抑制癌细胞的侵袭和转移^[9]。白藜芦醇也可通过下调 GLI 家族锌指蛋白 1 的表达抑制肿瘤 EMT 进程^[10]。白藜芦醇负载脂质体破坏肿瘤微环境中与成纤维细胞相关的信号通路以抑制结直肠癌的侵袭性^[11], β 1-整合素可能白藜芦醇介导的结直肠癌肿瘤微环境抗侵袭作用中起主要作用^[12]。

1.3 白藜芦醇与血管生成 白藜芦醇能够抑制原位结肠癌的生长和血管生成。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是调控血管生成的最重要的生长因子, 白藜芦醇可抑制 VEGF 诱导的血管生成, 可与 VEGF 的特异位点结合, 减少 VEGF 受体转导信号的激活来抑制结直肠癌的血管生成^[13]。

1.4 白藜芦醇与氧化应激 氧化应激被认为是致癌作用的增强因素, 白藜芦醇通过上调抗氧化酶改善氧化应激^[14]。白藜芦醇通过抑制超氧化物歧化酶的活性或激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2, NF-E2) 介导的抗氧化信号通路来抑制结直肠癌的氧化应激达到治疗效果^[15]。在炎症相关性结肠癌小鼠模型中发现, 白藜芦醇可通过

【基金项目】 四川省自然科学基金课题资助 (编号: 2022NSFSC0739)

△通讯作者

激活 Wnt1/ β -catenin 信号通路发挥抗肿瘤效果^[16]。

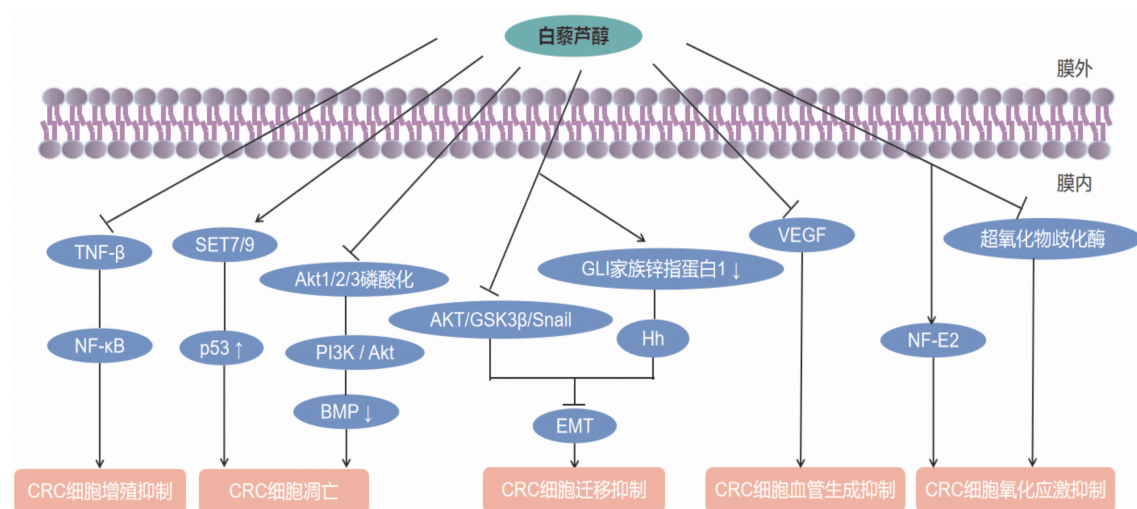


图1 白藜芦醇影响结直肠癌的可能机制

2 白藜芦醇与5-氟尿嘧啶联用

氟尿嘧啶是经典的抗肿瘤药物,广泛用于结直肠癌、乳腺癌、胃癌等治疗。细胞周期阻滞是5-氟尿嘧啶抗肿瘤的主要机制,然而因药效低、易耐药和不良反应多等缺点使5-氟尿嘧啶的使用受到限制。

2.1 白藜芦醇增强5-氟尿嘧啶的药效 研究表明白藜芦醇可从阻滞细胞周期,诱导DNA氧化损伤,调节信号通路等多个环节辅助5-氟尿嘧啶增强治疗效果。研究发现中等浓度的白藜芦醇(25 $\mu\text{mol/L}$)和极低浓度的5-氟尿嘧啶(10 $\mu\text{mol/L}$)联合作用于HCT-116/DLD-1细胞,能导致S期细胞阻滞细胞的比例与单独用药比较有显著增加^[17]。5-氟尿嘧啶与白藜芦醇的联合治疗(与单独用药相比)对细胞周期分布的影响在不同的结直肠癌细胞类型有不同的结果。10 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇能通过抑制MAPK/Erk1/2通路加强5-氟尿嘧啶对DLD-1增殖抑制和凋亡诱导的效果^[18]。40 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇可协同5-氟尿嘧啶(50 $\mu\text{mol/L}$)抑制结直肠癌细胞PI3K/Akt信号通路^[19],抑制Akt和STAT3磷酸化,降低端粒酶的活性,使增殖受阻并诱导凋亡^[17]。白藜芦醇通过 β 1-整合素/HIF-1 α 轴调节结直肠癌肿瘤微环境中5-氟尿嘧啶的化学敏感性^[1]。在动物实验中也发现,当白藜芦醇和5-氟尿嘧啶联合给药于小鼠时,肿瘤体积和肿瘤重量显著减低于单独用药组^[13]。

2.2 白藜芦醇减少5-氟尿嘧啶的不良反应 5-氟尿嘧啶会增加NF- κ B磷酸化,诱导正常细胞的炎症反应,影响抗肿瘤疗效,白藜芦醇可降低NF- κ B磷酸化水平,改善炎症反应,缓解这种不良反应。白

藜芦醇(10 $\mu\text{mol/L}$)可激活Nrf2和SIRT-1调节细胞氧化,降低5 $\mu\text{g/ml}$ 浓度5-氟尿嘧啶诱导正常细胞的氧化应激损伤,且有剂量反应关系^[20]。另外,在采用腹腔注射5-氟尿嘧啶15、30、60 mg/kg建立的小鼠心脏毒性模型中发现,白藜芦醇可减少5-氟尿嘧啶对心肌细胞的毒性,有望缓解长期使用高剂量5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌带来的心脏损伤^[21]。

2.3 白藜芦醇改善5-氟尿嘧啶的耐药性 5-氟尿嘧啶的耐药性近年来受到广泛关注。研究发现,无论是对5-氟尿嘧啶敏感还是耐药的结肠癌细胞,在给予白藜芦醇后均能提升5-氟尿嘧啶的疗效。白藜芦醇(5 $\mu\text{mol/L}$)可通过AKT/GSK-3 β /Snail信号通路逆转EMT,影响癌细胞的侵袭和转移^[33]。Buhmann等研究发现白藜芦醇(5 $\mu\text{mol/L}$)可影响细胞连接和EMT进程,可调节TNF- β 信号通路抑制NF- κ B的活化^[22],均能使结直肠癌细胞对5-氟尿嘧啶的敏感性增加。

可见,白藜芦醇在多方面协同增强5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌的效果,减少5-氟尿嘧啶诱导产生的不良反应,改善5-氟尿嘧啶的耐药性。尽管两者联合结直肠癌治疗的研究中缺乏临床验证,但有巨大的研究潜力,有望为结直肠癌患者提供更优的化疗方案。

3 白藜芦醇与奥沙利铂联用

奥沙利铂是对肿瘤细胞具有杀伤活性的第三代铂类抗癌药物,具有良好的耐受性,目前为临床上治疗晚期结直肠癌最有效的化疗药物之一,会产生外周神经疼痛、胃肠道不适等不良反应,长期单独应用敏感性会降低。将奥沙利铂与白藜芦醇联合使用,或许能够减少耐药性和不良反应的产生,

增加肿瘤细胞对药物的敏感性,显著提高结直肠癌的化疗效果。

3.1 白藜芦醇增强奥沙利铂的药效 白藜芦醇(50 $\mu\text{mol/L}$)与奥沙利铂联合使用具有显著的协同效应,可更有效抑制结肠癌 HCT-116 细胞增殖,并降低其侵袭和迁移能力^[23]。奥沙利铂能使结肠癌细胞阻滞在 G1 期,而联合白藜芦醇能显著增强这种阻滞,奥沙利铂的 IC50 值从 133.80 mg/L 下降至 17.40 mg/L ^[24]。

3.2 白藜芦醇减少奥沙利铂的不良反应 研究发现白藜芦醇早期和持续联合奥沙利铂给药可抑制 NF- κB 、TNF- α 、ATF3 和 c-fos 上调,增加 Nrf2、NQO-1、HO-1 和 SIRT1 的表达,恢复 TBARS 水平和 GSH/GSSG 比值,预防和拮抗奥沙利铂诱导的外周神经疼痛^[24]。大鼠腹腔注射 1 mg/kg 白藜芦醇可抑制 COX-2 的活化,下调 NF- κB 、TNF- α 、IL-1 β 的表达,减弱奥沙利铂(腹腔注射 4 mg/kg)引起的外周神经疼痛^[25]。

奥沙利铂单独应用于结直肠癌的化疗会导致体内产生大量自由基和一氧化氮(nitric oxide, NO),引起胃肠不适,给小鼠注射白藜芦醇(500 $\mu\text{g/kg}$)可通过抑制 NF- κB 的磷酸化,抑制细胞产生 NO 及其诱导的炎症反应,降低胃肠道不良反应^[26]。奥沙利铂通过诱导硝化蛋白转移至核内氧化损伤肠神经,而白藜芦醇可抑制这一转移过程,减轻胃肠道不良反应^[26]。

3.3 白藜芦醇改善奥沙利铂的耐药性 奥沙利铂的耐药性主要由结直肠癌细胞中的多药耐药性基因 1 (multidrug resistance gene, MDR1) 介导, Wang 等^[27]用 50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇培养奥沙利铂耐药的 HCT116 细胞,发现细胞内 MDR1 蛋白和 mRNA 表达水平下调,MDR1 启动子活性降低,奥沙利铂的耐药得以改善。

4 白藜芦醇与多柔比星联用

多柔比星又称阿霉素,是一种蒽环类抗生素,有抗恶性肿瘤的作用。白藜芦醇可增强多柔比星对结直肠癌细胞的凋亡诱导作用,多柔比星的 IC50 由 $(0.96 \pm 0.02) \mu\text{mol/L}$ 降低到 $(0.52 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$ ^[28],通过抑制 P-糖蛋白的功能和下调 MDR1 基因来增强结直肠癌细胞对多柔比星的敏感性,可减轻多柔比星诱导的细胞损伤^[28]。白藜芦醇(20 $\mu\text{mol/L}$)还可通过 AMPK/P53、SIRT1-NRF2 等多种途径改善多柔比星诱导的心脏毒性和肝毒性,对心肌与肝细胞起保护作用^[29,30]。

5 白藜芦醇与顺铂联用

顺铂是一种以铂为基础的化疗药物,现已广泛

用于多种实体肿瘤的一线治疗。与单独使用顺铂相比,白藜芦醇(20 $\mu\text{mol/L}$)可激活 SIRT3 相对抗氧化途径^[31],白藜芦醇(100 $\mu\text{mol/L}$)和顺铂联用可显著增加癌细胞内活性氧的含量,提高癌细胞对顺铂的化学敏感性^[32]。该机制目前已在肝癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌等肿瘤中报道,对结直肠癌的研究尚需进一步探索。

6 小结

现有研究提示,白藜芦醇与奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂等化疗药物联合应用于结直肠癌的治疗效果明显优于单一用药疗效。随着对白藜芦醇和结直肠癌发病机制研究的深入,白藜芦醇与化疗药物联合治疗结直肠癌的方案将进一步完善,以期达到更好的治疗效果。

但现有研究尚有一些问题待解决,仍然需要进一步的临床评估。首先,白藜芦醇与这些药物联用的协作机制尚未明确,除了简单的效应叠加,相互影响的信号通路需要进一步探索,这对联合治疗的剂量选择有重要参考价值;其次,现阶段研究多停留在细胞或动物水平,缺乏临床数据的支持,尚不能准确评价对人体治疗的稳定性及安全性;第三,已有学者研究将白藜芦醇与两种及两种以上化疗药物联用的效果,许多空白领域需研究人员探索。总的来说,白藜芦醇与抗癌药物联合使用,针对获得性耐药癌症的是一种有研究价值的治疗策略。

【参考文献】

- [1] Brockmueller A, Sajeev A, Koklesova L, et al. Resveratrol as sensitizer in colorectal cancer plasticity[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(1): 55-85.
- [2] Wu XY, Zhai J, Huan XK, et al. A systematic review of the therapeutic potential of resveratrol during colorectal cancer chemotherapy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23 (10): 1137-1152.
- [3] Wu SX, Xiong RG, Huang SY, 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.
- [4] Brockmueller A, Shayan P, Shakibaei M. Evidence that $\beta 1$ -integrin is required for the anti-viability and anti-proliferative effect of resveratrol in CRC cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4714.
- [5] 任珊,杨寒,刘茂伦,等. 白藜芦醇通过调控 Notch 信号通路诱导结直肠癌 HCT116 细胞凋亡的研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(1): 37-43.
- [6] Brockmueller A, Buhrmann C, Shayan P, et al. Resveratrol induces apoptosis by modulating the reciprocal crosstalk between p53 and Sirt-1 in the CRC tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1225530.
- [7] 都新新,张文琴,任彩佩,等. 白藜芦醇通过上调 SATB2 促进 HCT 116 细胞 Bax-Caspase3、9 凋亡通路蛋白表达[J]. *实用医学*

- 杂志, 2021, 37(8): 1019-1025.
- [8] 任彩佩, 张一楠, 吴亚俐, 等. 白藜芦醇抑制肠癌细胞焦亡的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(4): 326-332.
- [9] Dariya B, Behera SK, Srivani G, et al. Resveratrol binds and activates RKIP protein in colorectal cancer [J]. Amino Acids, 2020, 52(9): 1299-1306.
- [10] Qian Y, Wang R, Wei W, et al. Resveratrol reverses the cadmium-promoted migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition procession by regulating the expression of ZEB1 [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12_suppl): S331-S338.
- [11] Dana P, Thumrongsiri N, Tanyapanyachon P, et al. Resveratrol Loaded Liposomes Disrupt Cancer Associated Fibroblast Communications within the Tumor Microenvironment to Inhibit Colorectal Cancer Aggressiveness [J]. Nanomaterials (Basel), 2022, 13(1): 107.
- [12] Brockmueller A, Mueller AL, Shayan P, et al. β 1-Integrin plays a major role in resveratrol-mediated anti-invasion effects in the CRC microenvironment[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 978625.
- [13] 马姜嫄, 李智新, 王志忠, 等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(12): 787-792.
- [14] Qin H, Zhang H, Zhang X, et al. Resveratrol attenuates radiation enteritis through the SIRT1/FOXO3a and PI3K/AKT signaling pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 554: 199-205.
- [15] Fujiwara Y, Saito Y, Shiota T, et al. Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation [J]. Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH, 2018, 58(1): 17-23.
- [16] 马佳懿, 许宇文, 韩刚. 基于 Wnt1/ β -catenin 信号通路观察白藜芦醇对小鼠炎症相关结肠直肠癌的作用机制[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(11): 1384-1389.
- [17] Chung SS, Dutta P, Austin D, et al. Combination of resveratrol and 5-fluorouracil enhanced anti-telomerase activity and apoptosis by inhibiting STAT3 and Akt signaling pathways in human colorectal cancer cells[J]. Oncotarget, 2018, 9(68): 32943-32957.
- [18] Kumazaki M, Noguchi S, Yasui Y, et al. Anti-cancer effects of naturally occurring compounds through modulation of signal transduction and miRNA expression in human colon cancer cells [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(11): 1849-1858.
- [19] 崔勇和, 沈先敏. 白藜芦醇通过 PI3K/Akt 信号通路协同 5-氟尿嘧啶对结肠癌细胞的抑制作用[J]. 天津中医药, 2021, 38(10): 1345-1349.
- [20] Chen S, Tamaki N, Kudo Y, et al. Protective effects of resveratrol against 5-fluorouracil-induced oxidative stress and inflammatory responses in human keratinocytes[J]. J Clin Biochem Nutr, 2021, 69(3): 238-246.
- [21] Choi CY, Lim SC, Lee TB, et al. Molecular basis of resveratrol-induced resensitization of acquired drug-resistant cancer cells [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 699.
- [22] Buhrmann C, Yazdi M, Popper B, et al. Resveratrol chemosensitizes TNF- β -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 888.
- [23] Jakobsen BC, Karkovič MA, Kugič A, et al. Combination chemotherapy with selected polyphenols in preclinical and clinical studies-an update overview[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3746.
- [24] 付静娅, 马玉媛, 胡泽玉, 等. 中医药逆转结肠癌奥沙利铂耐药性的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(16): 2325-2331.
- [25] Dong ZB, Wang YJ, Wan WJ, et al. Resveratrol ameliorates oxaliplatin-induced neuropathic pain via anti-inflammatory effects in rats[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(3): 586.
- [26] Donald EL, Stojanovska L, Apostolopoulos V, et al. Resveratrol alleviates oxidative damage in enteric neurons and associated gastrointestinal dysfunction caused by chemotherapeutic agent oxaliplatin[J]. Maturitas, 2017, 105: 100-106.
- [27] Wang Z, Zhang L, Ni Z, et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF- κ B signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity[J]. Tumour Biol, 2015, 36(12): 9499-9510.
- [28] Khaleel SA, Al-Abd AM, Ali AA, et al. Didox and resveratrol sensitize colorectal cancer cells to doxorubicin via activating apoptosis and ameliorating P-glycoprotein activity [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36855.
- [29] Xu X, Liu Q, Li J, et al. Co-Treatment With Resveratrol and FGF1 Protects Against Acute Liver Toxicity After Doxorubicin Treatment via the AMPK/NRF2 Pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 940406.
- [30] Lu G, Liu Q, Gao T, et al. Resveratrol and FGF1 synergistically ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activation of SIRT1-NRF2 pathway[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4017.
- [31] Jiang B, Tian Q, Shu C, et al. Resveratrol enhances the anti-cancer effects of cis-platinum on human cervical cancer cell lines by activating the SIRT3 relative anti-oxidative pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 916876.
- [32] Schroeter A, Marko D. Resveratrol modulates the topoisomerase inhibitory potential of doxorubicin in human colon carcinoma cells [J]. Molecules, 2014, 19(12): 20054-20072.

(收稿日期:2024-03-22;修回日期:2024-05-16)

(本文编辑:侯晓林)