

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1134.006\(2024-03-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1134.006(2024-03-05))

丁酸钠在结直肠癌细胞凋亡中的作用机制研究进展*

罗顺莉¹, 孙素霞^{2△}

(1. 湖南医药学院公共卫生与检验医学院, 湖南怀化 418000; 2. 南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 广州 510515)

[摘要] 丁酸钠是膳食纤维在肠道微生物的作用下产生的一种四碳短链脂肪酸(SCFAs)钠盐, 其可为肠道上皮细胞提供能量, 在保持肠道上皮细胞的完整性、抑制肠道炎症和肿瘤等方面有着重要的作用。近年来, 较多研究指出丁酸钠可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性、半胱氨酸蛋白酶介导和内质网应激等多种方式介导结直肠癌细胞凋亡, 提示丁酸钠很可能是潜在的抗结直肠癌药物。该文旨在综述丁酸钠在结直肠癌细胞凋亡中的作用及机制新进展, 并简述丁酸钠在维护肠道微环境、增强肠黏膜的免疫屏障功能和抑制肠道炎症的作用, 以期为丁酸钠开发为一线治疗结直肠癌的药物提供参考。

[关键词] 丁酸钠; 结直肠癌; 细胞凋亡; 机制; 综述

[中图分类号] R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2530-06

Research progress on action mechanism of sodium butyrate in apoptosis of colorectal cancer cells*

LUO Shunli¹, SUN Suxia^{2△}

(1. School of Public Health & Laboratory Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 2. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] Sodium butyrate is a sodium salt of four-carbon short chain fatty acids produced by dietary fiber under the action of intestinal microorganisms, it can provide energy for intestinal epithelial cells, and plays an important role in maintaining the integrity of intestinal epithelial cells, inhibiting intestinal inflammation and tumor. In recent years, many studies have indicated that sodium butyrate can mediate apoptosis of colorectal cancer cells by inhibiting histone deacetylase activity, cysteine protease mediation and endoplasmic reticulum (ER) stress, suggesting that sodium butyrate may be a potential anti-colorectal cancer drug. This article aims to review the advance progress in the role and mechanism of sodium butyrate in colorectal cancer cell apoptosis, and briefly describe the relationship between sodium butyrate in maintaining intestinal microenvironment and enhancing the immune barrier function of intestinal mucosa with inhibiting intestinal inflammation in order to provide reference for the development of sodium butyrate as first-line anti-colorectal cancer drugs.

[Key words] sodium butyrate; colorectal cancer; cell apoptosis; mechanism; review

结直肠癌是全球范围内的最常见的恶性肿瘤之一, 已严重危害人类健康。2020 年全世界范围内约有 193 万结直肠癌新发病例和 94 万死亡病例, 结直肠癌的发病率居恶性肿瘤的第 3 位, 病死率居第 2 位^[1]。2020 年的调查数据显示, 我国结直肠癌新发病例约 55 万, 死亡病例约 29 万, 结直肠癌的发病率排在恶性肿瘤第 2 位, 病死率居第 5 位^[2]。近年来, 我国结直

肠癌的发病率仍呈上升趋势^[3]。目前, 结直肠癌的发病机制尚未完全阐明, 且传统的手术治疗、放疗及化疗效果也不理想。因此, 亟待寻求一种高效、安全的方式抑制结直肠癌的发生、发展。

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种形式, 在细胞正常发育和衰老过程中均可发生, 是维持细胞稳态的一种机制。在正常组织中, 细胞生成和死亡之间保持

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81773429); 广东省自然科学基金项目(2022A1515011631); 湖南省教育厅科研项目(20C1336); 2022 年湖南医药学院科研孵化库建设项目(2022-04)。△ 通信作者, E-mail: suxiasun@hotmail.com。

着动态平衡的关系,细胞经常通过凋亡程序启动死亡。研究发现,细胞凋亡与肿瘤的发生、发展密切相关,其诱导途径主要有两种:外源性和内源性凋亡信号通路^[4-6]。外源性途径是指死亡受体途径介导的凋亡,主要激活 Fas 相关死亡结构域形成死亡诱导信号复合物,导致下游半胱氨酸蛋白酶(caspase)-8、caspase-6 和 caspase-3 的激活^[7]。内源性途径也称为线粒体途径介导的凋亡,主要由细胞因子释放和激活 caspase-7、caspase-9 和 caspase-3 介导^[8]。研究显示,丁酸钠可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性、caspase 介导和调节内质网应激等多种方式介导结直肠癌细胞凋亡,从而起到治疗结直肠癌的目的,但具体机制比较多。因此,本文将重点综述丁酸钠在结直肠癌细胞凋亡中的作用及机制新进展。

1 丁酸钠诱导结直肠癌细胞凋亡的机制

1.1 丁酸钠通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性介导结直肠癌细胞凋亡

当前研究普遍认为,肿瘤细胞中组蛋白去乙酰化酶异常高表达,组蛋白大部分呈低乙酰化状态,可使肿瘤抑制基因的表达水平降低^[9]。丁酸钠作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACis)可恢复肿瘤细胞中组蛋白乙酰化水平,从而诱导肿瘤细胞周期阻滞、细胞凋亡和自噬,但潜在的机制仍不明确^[10-12]。Bcl-2 蛋白家族被认为有促进凋亡(BAX、BAK、BOK、BIM 和 BID 等)和抗凋亡(Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-B 和 Mcl-1L 等)的双重作用^[13-16]。研究发现,丁酸钠可抑制组蛋白去乙酰化酶活性,通过直接上调 BAX 和 BAK 蛋白表达,下调 Bcl-XL 和 Mcl-1L 蛋白表达,从而诱导结直肠癌细胞凋亡^[17]。上述研究结果表明,丁酸钠作为一种 HDACis,可通过外源性途径介导结直肠癌细胞凋亡。

1.2 丁酸钠通过 caspase 介导结直肠癌细胞凋亡

caspase 家族存在于细胞质溶胶中,在细胞凋亡中起着重要作用,其中 caspase-3 为关键的执行分子^[18-19],一旦 caspase-3 被激活,细胞死亡似乎是不可逆转的^[20]。TAILOR 等^[21]通过使用一种 caspase 抑制剂 Z-VAD-FMK 探讨 caspase 对结直肠癌 SW480 和 HCT116 细胞凋亡作用的影响。结果显示,丁酸钠处理 SW480 和 HCT116 细胞后,caspase-3 水平增加,而 caspase 抑制剂对 caspase 产生了不可逆的抑制作用,并抑制线粒体凋亡。上述研究结果表明,丁酸钠介导的结直肠癌细胞凋亡可能涉及线粒体介导的内源性细胞凋亡途径。

1.3 丁酸钠通过调节 Wnt 信号介导结直肠癌细胞凋亡

Wnt 信号通路是一个复杂的蛋白网络,它与癌细胞的增殖、凋亡、自噬、炎症、免疫、耐药、上皮细胞间充质转化、侵袭、迁移、转移等过程密切相关^[22-26]。

BORDONARO^[27]通过比较早期结肠微腺瘤细胞系 LT97 和转移性结直肠癌细胞系 SW620,从而评估基因表达模式对结直肠癌患者预后的影响。LT97 细胞表现出与致癌 Wnt 信号密切相关的基因表达模式,而 SW620 细胞表现出与受体介导的 Wnt 信号密切相关的基因表达模式。该研究发现,肿瘤预后通常与受体介导的 Wnt 信号基因表达模式密切相关;此外,LT97 细胞对丁酸盐介导的结直肠癌细胞增殖和凋亡作用更为敏感。致癌 Wnt 信号比受体介导的 Wnt 信号对丁酸盐表现出更高的敏感性,这可能与 Wnt 信号被丁酸盐过度激活,从而导致结直肠癌细胞增殖被抑制进而凋亡,从而使结直肠癌患者具有更好的预后。上述研究结果表明,丁酸钠通过调节 Wnt 信号介导结直肠癌细胞凋亡。

1.4 丁酸钠通过抑制酪氨酸激酶(JAK)2/信号转导和转录激活因子(STAT)3 信号通路的激活介导结直肠癌细胞凋亡

JAK2/STAT3 信号通路作为细胞内传递信号的主链,在细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移及免疫应答等多种活动中起重要作用^[28]。JAK2/STAT3 信号通路由细胞因子和干扰素触发,能迅速将细胞外信号转导至细胞核中,它在肺癌^[29]、食管癌^[30]、胃癌^[31]、肝癌^[32]、乳腺癌^[33]等多种肿瘤中异常表达。炎症水平与结直肠癌的发病风险呈正相关,其中白细胞介素(IL)-6 及其家族成员被认为是影响癌症发生的重要因素之一。研究发现,IL-6 能够通过激活 STAT3 从而促进结直肠癌细胞增殖^[34]。JAK/STAT 信号在结直肠癌放射耐药组织中被激活,与局部和远处转移相关,且与结直肠癌预后不良有关^[33,35]。也有研究显示,JAK2/STAT3 信号通过限制细胞凋亡和增强克隆潜能,在促进肿瘤起始和辐射耐药中发挥重要作用^[36]。YUAN 等^[37]证实了丁酸钠在体内外均可通过降低 IL-6 受体 gp130 的表达和阻断 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的激活,从而起到抑制肿瘤增殖、集落形成和转运能力,并促进凋亡,从而发挥抗结直肠癌的目的。上述研究结果表明,丁酸钠通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,从而介导结直肠癌细胞凋亡。因此,IL-6 及其受体 gp130 是结直肠癌治疗的潜在靶点,此研究结果可为结直肠癌的分子靶向治疗提供一种新的思路。

1.5 丁酸钠通过调控微 RNA(miRNA)表达诱导结直肠癌细胞凋亡

miRNA 是一种小的非编码 RNA,可调节细胞周期阻滞、细胞凋亡、增殖和分化等过程^[38-39]。miRNA 通过调节促癌基因或抑癌基因的表达参与肿瘤的发生、发展^[40-42]。越来越多的证据表明,miRNA 在结直肠癌的发生、发展中异常高表达^[43-45]。近年来,人们对 miRNA 在丁酸钠抑制结直肠癌细胞增殖、促进调

亡等过程中所扮演的角色越来越关注。ALI 等^[46]采用高通量功能筛选并鉴定可以作为丁酸钠抗癌特性增强剂的 miRNA 种类,并分析潜在的机制。通过研究证实,miR-125b、miR-181a、miR-593 和 miR-1227 在丁酸钠的作用下可促进细胞凋亡,抑制细胞增殖并导致细胞周期阻滞。ALI 等^[46]通过对 miRNA 靶基因的通路进行分析,发现它们可能参与关键的癌症相关生长通路,包括 Wnt 和 PI3K 信号;同时也发现几种与癌症相关的 miRNA 靶点,包括 TRIM29、COX2、PIK3R3、CCND1、MET、EEF2K、DVL3 和 NUP62,通过同源 miRNA 和丁酸钠的联合协同调节,从而增强丁酸钠抗癌特性。类似研究发现,miR-17-92a、miR-18b-106a 和 miR-25-106b 簇较非癌细胞可抑制 HCT-116 细胞的增殖能力^[47]。丁酸钠和 miRNA 可以调节细胞生长和死亡的信号通路,表明丁酸钠可能部分通过 miRNA 调节或与 miRNA 协同调节,从而抑制结直肠癌的发生、发展。

与癌症相关的 miRNA 大致可分为两类,即致癌 miRNA 和抑癌 miRNA。致癌 miRNA 的过表达和抑癌 miRNA 的低表达往往是致癌的原因。因此,抑制致癌 miRNA 表达和促进抑癌 miRNA 表达可以预防和治疗癌症。尽管丁酸钠调节 miRNA 抗结直肠癌的治疗策略仍在研究中,但依旧是一个不错的思路。

1.6 丁酸钠通过异常/过度增加活性氧的产生介导结直肠癌细胞凋亡

活性氧是正常生理过程的产物,在细胞信号转导和组织稳态中发挥重要作用。一些研究表明,活性氧异常或过度产生与细胞自噬、凋亡密切相关^[48-50]。Survivin 是一种小分子量的抗凋亡蛋白,它在结直肠癌细胞中过度表达,可通过抑制结直肠癌细胞凋亡来促进结直肠癌细胞存活^[51-52]。TAILOR 等^[21]用生理浓度(1~5 mmol/L)丁酸钠分别处理结直肠癌 HCT116 和 SW480 细胞 12、24 h,结果显示,丁酸钠明显降低了结直肠癌细胞的活力,并诱导 G₂ 期至 M 期细胞周期阻滞,减少 Survivin 和 Bcl-2 的表达,增加活性氧的产生。此外,有研究发现,丁酸钠可诱导线粒体钙离子单向转运蛋白表达上调,增加活性氧水平,从而抑制细胞增殖,并促进结直肠癌细胞自噬和凋亡^[53]。上述研究结果表明,丁酸钠通过异常或过度增加活性氧的产生,从而介导结直肠癌细胞凋亡。

1.7 丁酸钠通过抑制内质网应激介导结直肠癌细胞凋亡

内质网是一种细胞器,它参与生物合成、蛋白质折叠及各种可溶性和不可溶性蛋白质的修饰,同时也作为钙的储存库来维持细胞内钙离子的稳态^[54]。内质网对环境非常敏感,如葡萄糖过度消耗、缺氧、氧化应激和感染等都可能引起内质网功能紊乱^[55-56]。内质网紊乱可导致错误折叠或未折叠蛋白质的积累,从

而引发未折叠蛋白反应,通常称为内质网应激^[57-58]。大量研究表明,内质网应激可导致细胞自噬,并抑制细胞凋亡,并认为自噬的激活是一种适应性反应,是细胞对内质网应激和细胞死亡的自我保护机制^[57-59]。有研究发现,丁酸钠诱导的自噬可由内质网应激介导,通过阻断内质网应激反应可抑制结直肠癌细胞自噬,增强结直肠癌细胞凋亡,抑制结直肠癌细胞增殖^[60]。上述研究结果表明,丁酸钠通过内质网应激介导结直肠癌细胞凋亡。因此,阻断细胞内质网应激的适应途径或促进细胞凋亡途径可能是一种治疗结直肠癌的策略。

2 丁酸钠可维护肠道微环境、增强肠黏膜的免疫屏障功能和抑制肠道炎症

膳食纤维在肠道微生物发酵的作用下产生四碳短链脂肪酸(SCFAs),其中主要包括乙酸、丙酸和丁酸。丁酸作为一种重要的 SCFAs,是肠上皮细胞的主要能量来源^[61]。除此之外,丁酸钠还与肠道内稳态、肠黏膜的免疫屏障功能密切相关。多项证据表明,SCFAs 具有抗炎作用,并可维持上皮屏障功能的完整性^[62-63]。SCFAs,尤其是丁酸钠可通过调节辅助型 T 细胞(Th)1 和 Th17 细胞分化,并促进 IL-10 的产生,从而维持肠道内稳态^[64]。

人类肠道菌群是一个复杂而动态的微生物群落,它是维持机体健康和调节宿主免疫系统不可或缺的一部分,其微生物组成的改变与多种疾病有关,如肥胖、结直肠癌和炎症性肠病等^[65]。研究认为,炎症与癌症的发生关系密切,炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险明显增加^[66-67]。最近的研究表明,丁酸钠能有效抑制肠道固有层 CD4⁺ T 细胞的活性、增殖和炎症细胞因子的产生,这可能与丁酸钠增加组蛋白乙酰化的能力,并通过 GPR43 信号传导有关,从而保护肠道免受炎症损伤^[68]。在硫酸葡聚糖钠盐诱导的小鼠结肠炎模型中,LI 等^[69]研究了丁酸钠在体内调节炎症性肠病中性粒细胞的作用,结果发现,口服丁酸钠通过抑制中性粒细胞相关的免疫反应(如抑制促炎介质和中性粒细胞胞外陷阱的形成),明显改善硫酸葡聚糖钠盐诱导的小鼠结肠炎的黏膜炎症。上述研究结果表明,丁酸钠可能通过多种机制维持肠道内稳态、抑制肠道炎症、增强肠黏膜的免疫屏障功能,因此其有望用于治疗炎症性肠病。

3 小结和展望

丁酸钠可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性、caspase 介导和调控内质网应激等多种途径介导结直肠癌细胞凋亡,也可以通过影响 JAK2/STAT3 信号和 Wnt 信号介导结直肠癌细胞凋亡,还可以通过调控 miRNA 表达和活性氧的产生介导结直肠癌细胞凋亡。因此,丁酸钠可通过多途径、多种机制诱导结直肠癌细胞凋亡,从而起到抑制结直肠癌的发生、发展。

丁酸钠还可为肠道上皮细胞提供能量,在保持肠道上皮细胞的完整性和抑制肠道炎症(如炎症性肠病)等方面发挥重要的作用。

目前,已有 HDACis 药物伏立诺他(SAHA)被美国食品药品监督管理局批准并作为 T 细胞淋巴瘤和乳腺癌治疗药物用于临床^[70]。更多的 HDACis 药物(恩替诺特、SBHA 和曲古柳菌素 A 等)正处于相应的研发和临床试验阶段^[71]。因此,丁酸钠作为一种膳食纤维在肠道中代谢产物的盐类,是一种天然的、安全有效的 HDACis,作为一种潜在的抗癌药物,具有良好的开发应用前景。

目前关于丁酸钠诱导结直肠癌细胞凋亡的作用和机制在体外和体内实验被多次验证,但相关的临床试验较少,这可能会导致细胞实验和动物实验结果外推到人时受到限制。因此,今后可以考虑开展更多有关丁酸钠诱导结直肠癌细胞凋亡的临床试验,进一步探讨其潜在的机制,为开发结直肠癌的治疗药物奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WANG W, YIN P, LIU Y N, et al. Mortality and years of life lost of colorectal cancer in China, 2005–2020; findings from the national mortality surveillance system[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(16): 1933-1940.
- [3] ZHONG W, CHEN L, LI X, et al. Disability-adjusted life years and the trends of the burden of colorectal cancer; a population-based study in Shanghai, China during 2002 to 2016[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(24): 2950-2955.
- [4] 马骏, 何臻一, 李攀, 等. 结直肠癌远处转移途径的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(24): 3813-3817.
- [5] LOSSI L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis[J]. *Biochem J*, 2022, 479(3): 357-384.
- [6] CHAUDHRY G E, AKIM A M, SUNG Y Y, et al. Cancer and apoptosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2543: 191-210.
- [7] KIM I W, CHOI R Y, LEE J H, et al. Anticancer activity of periplanetasin-5, an antimicrobial peptide from the cockroach *periplaneta americana*[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(10): 1343-1349.
- [8] MAHARJAN P S, BHATTARAI H K. Singlet oxygen, photodynamic therapy, and mechanisms of cancer cell death[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 7211485.
- [9] HAI R, HE L, SHU G, et al. Characterization of histone deacetylase mechanisms in cancer development[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 700947.
- [10] MARTINEZ O, ARJONES V, GONZALEZ M V, et al. Histone deacetylase inhibitors increase the embryogenic potential and alter the expression of embryogenesis-related and HDAC-encoding genes in grapevine (*Vitis vinifera* L., cv. Mencia)[J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(6): 1164.
- [11] SANAEI M, KAVOOSI F, POURSAADGH S I. Effect of sodium butyrate and epigallocatechin-3-gallate on the genes expression of intrinsic apoptotic pathway on PA-TU-8902, CFPAC-1, and CAPAN-1 human pancreatic cancer cell lines; Epi-drugs and intrinsic apoptotic pathway in pancreatic cancer[J]. *Galen Med J*, 2022, 11: e2248.
- [12] WANG D, YANG Y, CAO Y, et al. Histone deacetylase inhibitors inhibit lung adenocarcinoma metastasis via HDAC2/YY1 mediated downregulation of Cdh1[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12069.
- [13] WARREN C, WONG-BROWN M W, BOWDEN N A. Bcl-2 family isoforms in apoptosis and cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 177.
- [14] FLORES-ROMERO H, HOHORST L, JOHN M, et al. Bcl-2-family protein tBID can act as a BAX-like effector of apoptosis[J]. *EMBO J*, 2022, 41(2): e108690.
- [15] KALONI D, DIEPSTRATEN S T, STRASSER A, et al. Bcl-2 protein family: attractive targets for cancer therapy[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1): 20-38.
- [16] QIAN S, WEI Z, YANG W, et al. The role of Bcl-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 985363.
- [17] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 96-110.

- [18] BEROSKE L, VAN DEN WYNGAERT T, STROOBANTS S, et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3948.
- [19] HUANG C H, WANG F T, CHAN W H. Role of caspase-3-cleaved/activated PAK2 in brusatol-triggered apoptosis of human lung cancer A549 cells[J]. *Toxicol Res*, 2022, 11(5):791-803.
- [20] HU Z, LAI Y, MA C, et al. Cordyceps militaris extract induces apoptosis and pyroptosis via caspase-3/PARP/GSDME pathways in A549 cell line[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(1):21-38.
- [21] TAILOR D, HAHME R, KALE R K, et al. Sodium butyrate induces DRP1-mediated mitochondrial fusion and apoptosis in human colorectal cancer cells[J]. *Mitochondrion*, 2014, 16:55-64.
- [22] ZHAO H, MING T, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):144.
- [23] WU Q, MA J, WEI J, et al. lncRNA SNHG11 promotes gastric cancer progression by activating the Wnt/beta-catenin pathway and oncogenic autophagy[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3):1258-1278.
- [24] LORZADEH S, KOHAN L, GHAVAMI S, et al. Autophagy and the Wnt signaling pathway: a focus on Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(3):118926.
- [25] MA Q, YU J, ZHANG X, et al. Wnt/beta-catenin signaling pathway—a versatile player in apoptosis and autophagy[J]. *Biochimie*, 2023, 211:57-67.
- [26] KATOH M, KATOH M. WNT signaling and cancer stemness[J]. *Essays Biochem*, 2022, 66(4):319-331.
- [27] BORDONARO M. Oncogenic and receptor-mediated wnt signaling influence the sensitivity of colonic cells to butyrate[J]. *J Cancer*, 2023, 14(3):446-453.
- [28] HUANG B, LANG X, LI X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1023177.
- [29] WANG L N, ZHANG Z T, WANG L, et al. TGF-beta1/SH2B3 axis regulates anoikis resistance and EMT of lung cancer cells by modulating JAK2/STAT3 and SHP2/Grb2 signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):472.
- [30] WANG M, SUN X, XIN H, et al. SPP1 promotes radiation resistance through JAK2/STAT3 pathway in esophageal carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(23):4526-4543.
- [31] ZHOU Y, XU S, LIU J, et al. Gastrokine 2 regulates the antitumor effect of JAK2/STAT3 pathway in gastric cancer[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:1343808.
- [32] SUN Y, SUN Y, LI S, et al. Zhenzhu Xiaoji decoction induces autophagy and apoptosis cell death in liver cancer cells through AKT/mTOR and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:4445293.
- [33] STEVENS L E, PELUFFO G, QIU X, et al. JAK-STAT signaling in inflammatory breast cancer enables chemotherapy-resistant cell states[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(2):264-284.
- [34] GAO X, BAO W, BAI J, et al. UHMK1 aids colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance through augmenting IL-6/STAT3 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):424.
- [35] LIANG Q, GONG M, ZOU J H, et al. A phosphoglycerate mutase 1 allosteric inhibitor overcomes drug resistance to EGFR-targeted therapy via disrupting IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68:100957.
- [36] LIU W, LONG Q, ZHANG W, et al. MiRNA-221-3p derived from M2-polarized tumor-associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis[J]. *Aging*, 2021, 13(15):19760-19775.
- [37] YUAN Y, LI B, KUANG Y, et al. The fiber metabolite butyrate reduces gp130 by targeting TRAF5 in colorectal cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:212.
- [38] WU W, CAO L, JIA Y, et al. Emerging roles of miRNA, lncRNA, circRNA, and their cross-talk in pituitary adenoma[J]. *Cells*, 2022, 11(18):2920.
- [39] NAJAFI F, KELAYE S K, KAZEMI B, et al. The role of miRNA-424 and miR-631 in various cancers: focusing on drug resistance and sensitivity[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 239:154130.

- [40] PUPPO M, VALLURU M K, CLEZARDIN P. MicroRNAs and their roles in breast cancer bone metastasis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(3):256-263.
- [41] WANG J, LV N, LU X, et al. Diagnostic and therapeutic role of microRNAs in oral cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1):58-64.
- [42] UZUNER E, ULU G T, GURLER S B, et al. The Role of MiRNA in Cancer: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2257:375-422.
- [43] ZHANG N, HU X, DU Y, et al. The role of miRNAs in colorectal cancer progression and chemoradiotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111099.
- [44] MA J, WANG P, HUANG L, et al. Bioinformatic analysis reveals an exosomal miRNA-mRNA network in colorectal cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):60.
- [45] BOCCHETTI M, FERRARO M G, RICCIARDIELLO F, et al. The role of microRNAs in development of colitis-associated colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3967.
- [46] ALI S R, HUMPHREYS K J, SIMPSON K J, et al. Functional high-throughput screen identifies microRNAs that promote butyrate-induced death in colorectal cancer cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30:30-47.
- [47] ALI S R, ORANG A, MARRI S, et al. Integrative transcriptomic network analysis of butyrate treated colorectal cancer cells[J]. *Cancers*, 2021, 13(4):636.
- [48] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:5080843.
- [49] WANG Y, ZHANG Z, SUN W, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: potential mechanisms and effective therapeutic targets [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113524.
- [50] HUANG Z, GAN S, ZHUANG X, et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy [J]. *Cells*, 2022, 11(16):2472.
- [51] SHI X, WANG P, ZHU Y, et al. Regulation of survivin and caspase/Bcl-2/Cyto-C signaling by TDB-6 induces apoptosis of colorectal carcinoma LoVo cells [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(5):2322-2332.
- [52] TOULOUMIS Z, LAZARIS A, GRINIATSOS J. The prognostic significance of Caspase-3 and survivin expression in colorectal cancer patients [J]. *J BUON*, 2020, 25(5):2160-2170.
- [53] 秦勇, 孙小蝶, 刘璐琳, 等. 线粒体钙离子单向转运蛋白对丁酸钠抗结肠癌的作用及机制 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(20):1467-1474.
- [54] LI C, ZHANG K, PAN G, et al. Dehydrodiosgenin inhibits colorectal cancer growth by endoplasmic reticulum stress-induced autophagic pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):125.
- [55] CHEN S, LI X, ZHANG X, et al. PCV2 and PRV coinfection induces endoplasmic reticulum stress via PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP and IRE1-XBP1-EDEM pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4479.
- [56] HU T, WANG J, LI W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. *Viruses*, 2022, 14(12):2630.
- [57] ZHOU F, GAO H, SHANG L, et al. Oridonin promotes endoplasmic reticulum stress via TP53-repressed TCF4 transactivation in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):150.
- [58] FU X, CUI J, MENG X, et al. Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3):801-808.
- [59] LIU X, HUSSAIN R, MEHMOOD K, et al. Mitochondrial-endoplasmic reticulum communication-mediated oxidative stress and autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:6459585.
- [60] ZHANG J, YI M, ZHA L, et al. Sodium butyrate induces endoplasmic reticulum stress and autophagy in colorectal cells: implications for apoptosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e147218.
- [61] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIERE H M, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut [J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1):37-49.
- [62] CARRETTA M D, QUIROGA J, LOPEZ R, et al. Participation of short-chain fatty acids and their receptors in gut inflammation and colon cancer [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:662739. (下转第 2542 页)