

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1910.008\(2023-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1910.008(2023-07-21))

白藜芦醇通过上调 miR-361-3p 逆转卵巢癌顺铂耐药的研究*

汪旭珍¹, 刘红¹, 俞一歆¹, 胡立强², 陈文虎³

(1. 杭州市妇产科医院放射科, 浙江杭州 310030; 2. 浙江省中医药研究院, 杭州 310007;

3. 杭州医学院, 浙江杭州 310053)

[摘要] **目的** 研究白藜芦醇(RES)逆转卵巢癌顺铂(DDP)耐药的作用机制。**方法** 选取人卵巢癌 SK-OV3 细胞, 采用 DDP 构建 SKOV3/DDP 耐药细胞株。使用细胞计数试剂盒 8(CCK-8)和 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(EdU)实验检测 RES 和 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)和增殖能力的影响; 采用实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)检测 RES 对微 RNA-361-3p(miR-361-3p)的调控作用; 采用流式细胞术检测 RES 和 DDP 对细胞凋亡的作用; 细胞转染 miR-361-3p 抑制剂后检测 DDP 对细胞增殖和凋亡的作用。采用 Western blot 检测丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路关键蛋白的表达。**结果** RES 终浓度 4 μmol/L 对 SKOV3/DDP 细胞生长无明显抑制作用($P>0.05$), 可作为最大安全浓度。RES+DDP 组的 IC₅₀ 明显低于 DDP 组($P<0.05$)。RES 可明显上调 SKOV3/DDP 细胞 miR-361-3p 的表达($P<0.05$)。miR-361-3p 抑制剂可以逆转 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞的耐药性($P<0.05$)。DDP 组和 RES+DDP 组均可下调磷酸化 ERK1/2(p-ERK1/2)、磷酸化 P38(p-P38)蛋白水平($P<0.05$), 且 RES+DDP 组蛋白水平明显低于 DDP 组($P<0.05$)。**结论** RES 逆转 SKOV3/DDP 细胞对 DDP 的耐药可能与上调 miR-361-3p 和抑制 MAPK/ERK 信号通路的激活有关。

[关键词] 白藜芦醇; 卵巢癌; 顺铂; 耐药性; 微 RNA-361-3p**[中图分类号]** R285**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2422-07

Resveratrol reverses cisplatin resistance in ovarian cancer by up-regulating miR-361-3p*

WANG Xuzhen¹, LIU Hong¹, YU Yixin¹, HU Liqiang², CHEN Wenhui³

(1. Department of Radiology, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310030, China;

2. Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China;

3. Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310053, China)

[Abstract] **Objective** To study the mechanism of resveratrol (RES) in reversing ovarian cancer cisplatin (DDP)-resistant. **Methods** Human ovarian cancer SKOV3 cells were selected, and DDP was used to construct SKOV3/DDP drug-resistant cell lines. The effects of RES and DDP on the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) and proliferation ability of SKOV3/DDP cells were detected using the cell counting kit-8 (CCK-8) and 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) assay. The regulatory effect of RES on microRNA-361-3p (miR-361-3p) was detected by using real-time fluorescence quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). Flow cytometry was used to detect the effects of RES and DDP on apoptosis. Additionally, the proliferation and apoptosis of DDP on cells were detected after transfecting the cells with a miR-361-3p inhibitor. Western blot was used to detect the expression of key proteins in the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK) signaling pathway. **Results** The final concentration of RES at 4 μmol/L had no significant inhibitory effect on the growth of SKOV3/DDP cells ($P>0.05$), which could be used as the maximum safe concentration. The IC₅₀ of DDP in the RES+DDP group was significantly lower than that in the DDP group ($P<0.05$). RES significantly up-regulated the expression of miR-361-3p in SKOV3/DDP cells ($P<0.05$). The miR-361-3p inhibitor was able to reverse the resistance of DDP in SKOV3/DDP cells.

* 基金项目: 浙江省中医药管理局科研基金项目(2021ZB078)。 作者简介: 汪旭珍(1989—), 护师, 学士, 主要从事妇科肿瘤相关疾病研究。

DDP cells ($P < 0.05$). Both the DDP group and RES+DDP group were able to down-regulate the protein levels of phosphorylated ERK1/2 (p-ERK1/2) and phosphorylated P38 (p-P38) ($P < 0.05$). Additionally, the protein levels of p-ERK1/2 and p-P38 in the RES+DDP group were significantly lower than those in the DDP group ($P < 0.05$). **Conclusion** The reversal of cisplatin resistance in SKOV3/DDP cells by RES may be related to the up-regulation of miR-361-3p and the inhibition of the activation of the MAPK/ERK signaling pathway.

[Key words] resveratrol; ovarian carcinoma; cisplatin; drug tolerance; microRNA-361-3p

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一,其 5 年生存率仅为 48% 左右^[1]。对于晚期卵巢癌,减容手术联合铂基化疗仍是主要的治疗策略^[2]。虽然 70% 的患者最初对铂基化疗有反应,但大多数患者会出现严重的不良反应,并且不可避免地由于化疗耐药性而复发^[3]。因此,提高卵巢癌对化疗的敏感性,减少相关副作用,有望延长卵巢癌患者的生存期,提高其生活质量^[4]。铂基化疗是晚期卵巢癌的标准一线治疗方法。顺铂(cisplatin, DDP)作为最重要的铂类药物之一,在临床上得到广泛应用,但耐药性的产生是限制其疗效的重要原因^[5]。因此,迫切需要寻找可以增强 DDP 抗肿瘤活性的其他药物。白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种天然的多酚类化合物,来源于葡萄、花生、桑树等多种植物^[6]。据报道,RES 具有抗炎、抗氧化、抗衰老等多种生物学功能。基于这些生物学功能,RES 在医学中得到了广泛的研究。在抗肿瘤研究中,RES 与 DDP 联合使用可明显逆转肿瘤细胞对化疗的耐药性^[7-8]。然而,RES 增加 DDP 化学敏感性的分子机制尚不明确。

微 RNA (microRNA, miR) 是一类小的非编码 RNA 分子,包含约 22 个核苷酸^[9]。miR 对许多生理病理过程起着至关重要的作用,如细胞稳态、发育和分化、存活和死亡、肿瘤起始和进展、肿瘤化疗和耐药等^[10]。miR-361-3p 是一种新发现的 miR,在多种恶性肿瘤中减少或丢失。既往研究报道,miR-361-3p 通过抑制胰腺导管腺癌中双特异性磷酸酶 2(DUSP2)的表达来调节细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路,诱导上皮间质转化(EMT)^[11]。虽然 WANG 等^[12]将 miR-361-3p 视为抑制卵巢癌生长和侵袭的抗肿瘤 miR,但其在卵巢癌对 DDP 耐药中的作用机制需进一步探索。本研究发现,RES 可以逆转卵巢癌对 DDP 的耐药性,上调 miR-361-3p 的表达,并进一步探讨了其可能的分子机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞

人卵巢癌 SKOV3 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司,在含 10% 胎牛血清(美国 HyClone 公司)和 100 mg/L 青霉素/链霉素(美国 Gibco 公司)的

DMEM 培养基(美国 HyClone 公司)中生长。

1.1.2 主要试剂

RES、DDP 购自北京索莱宝科技有限公司;miR-361-3p 抑制剂等相关试剂购自生工生物工程(上海)股份有限公司;细胞计数试剂盒 8(CCK-8)试剂和膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin-V-FITC/PI)凋亡试剂均购自日本同仁化学研究所;TR-izol、miR 逆转录试剂盒、TB Green 荧光定量试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;所有抗体均购自美国 CST 抗体公司。

1.2 方法

1.2.1 SKOV3/DDP 耐药细胞株构建

SKOV3 细胞培养于含 0.4 $\mu\text{mol/L}$ DDP 培养基中,以 80% 的密度传代。2 周后,将细胞接种到新的 6 孔板中,并在含有增加 DDP 浓度(先前浓度的 1.5 倍)的培养基中培养。重复该过程,直到细胞在 4 $\mu\text{mol/L}$ DDP 培养基中表现出稳定的生长和增殖。

1.2.2 CCK-8 法检测 RES 安全浓度

取对数生长期 SKOV3/DDP 细胞,以每孔 4×10^3 个接种于 96 孔板,置于培养箱中过夜培养,加入浓度分别为 2、4、8、16、32 $\mu\text{mol/L}$ 的 RES,0 $\mu\text{mol/L}$ RES 作为对照组(CON 组),完全培养基作为空白组,6 孔平行,继续培养 48 h。每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 3 h,用酶标仪检测各孔 450 nm 波长处吸光度(A_{450})值,实验重复 3 次。按照下列公式计算药物对细胞活力的杀伤效应:细胞活力(%)=(试验组 A_{450} 值-空白组 A_{450} 值)/(对照组 A_{450} 值-空白组 A_{450} 值) $\times 100\%$ 。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞半数抑制浓度(IC_{50})

采用不同 DDP 浓度(4、8、16、32、64、128 $\mu\text{mol/L}$)作用 SKOV3/DDP 细胞 48 h(DDP 组),以及 RES(浓度为 4 $\mu\text{mol/L}$)与 DDP 联合作用细胞 48 h(RES+DDP 组)后进行 CCK-8 实验。每孔中加入 10 μL CCK-8 溶液,在培养箱中孵育 3 h,使用酶标仪测量 A_{450} 值,使用 GraphPad 软件计算 IC_{50} 。

1.2.4 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(EdU)技术检测细胞增殖能力

取对数生长期 SKOV3/DDP 细胞,以每孔 1×10^5 个接种于 24 孔板,置于培养箱中过夜培养,分别

用 DDP IC_{50} 和 DDP IC_{50} 联合 RES(浓度为 $4 \mu\text{mol/L}$)处理 48 h 后加入 EdU 液 37°C 孵育 2 h。4% 多聚甲醛固定 30 min, 磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 3 次后复染 4,6-二氨基-2-苯吡啶(DAPI), 荧光显微镜下观察细胞增殖情况。

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡

取对数生长期 SKOV3/DDP 细胞, 以每孔 1×10^5 个接种于 24 孔板, 置于培养箱中过夜培养, 分别用 DDP IC_{50} 和 DDP IC_{50} 联合 RES(浓度为 $4 \mu\text{mol/L}$)处理细胞 48 h, 胰酶消化, PBS 洗涤, 根据 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明书, 加入 $500 \mu\text{L}$ 缓冲液重悬细胞, 再分别加入 $5 \mu\text{L}$ Annexin V-FITC 溶液与 $10 \mu\text{L}$ PI 染色液, 轻轻混匀, 室温孵育 15 min, 转移至上样管中, 用流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.6 实时荧光逆转录 PCR(RT-qPCR)检测 miR-361-3p 表达水平

收集 RES 处理前后的 SKOV3/DDP 细胞, 用 TRIzol 提取细胞总 RNA, 测定其纯度和浓度, 按照逆转录试剂盒说明书用逆转录酶将其合成互补 DNA(cDNA)。使用 TB green 试剂盒进行 RT-qPCR 检测。参数如下: 95°C 反应 10 s; 95°C 反应 5 s, 60°C 反应 20 s, 40 个循环。反应结束后 miR-361-3p 以 U6 为内参对照, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法量化相对表达水平。miR-361-3p 正向引物: 5'-UCC CCC AGG UGU GAU UCU GAU UU-3', 反向引物: 5'-GCA AAT CAG AAT CAC ACC TG-3'。U6 正向引物: 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 反向引物: 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.2.7 细胞转染

NC 抑制剂和 miR-361-3p 抑制剂按照公司提供的说明书使用。将 SKOV3/DDP 细胞以 5×10^5 个/孔的密度接种在 6 孔板中, 用脂质体(LipofectamineTM2000)进行转染。转染 6 h 后, 用 PBS 洗涤细胞 3 次, 换成普通培养基, 继续培养 48 h。通过 RT-qPCR 检测转染效率。

1.2.8 Western blot 检测蛋白表达

收集对照组、DDP IC_{50} 、DDP IC_{50} 联合 RES(浓度为 $4 \mu\text{mol/L}$)处理的细胞, 用二喹啉甲酸(BCA)试剂盒测定提取的蛋白水平。使用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白质, 转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上, 用含有 5% 脱脂奶粉的 Tris 缓冲盐水(TBST)室温封闭 2 h。加入待测一抗[ERK1/2、磷酸化 ERK1/2(p-ERK1/2)、P38、磷酸化 P38(p-P38)、三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)], 稀释浓度为 1:1 000, 在 4°C 下孵育过夜。次日, 将 PVDF 膜与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗 4°C 孵育 2 h, 通过电化学发光(ECL)法显色, Image J 软

件分析条带的灰度值。

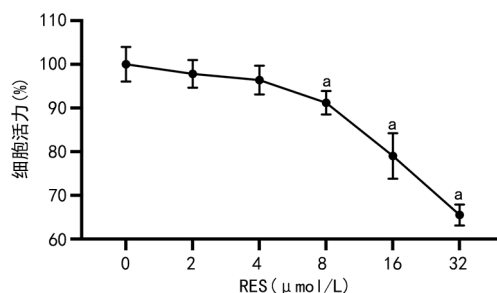
1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析, 各实验组数据至少取 3 个独立实验平均值, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RES 对 SKOV3/DDP 细胞的安全浓度检测

利用 CCK-8 法筛选单用 RES 对 SKOV3/DDP 细胞的最大安全浓度, 结果显示: 当 RES 终浓度为 $4 \mu\text{mol/L}$ 时, 对 SKOV3/DDP 细胞生长无明显抑制作用($P > 0.05$), 见图 1。因此, 本实验选用 $4 \mu\text{mol/L}$ 浓度为 RES 的联用剂量。

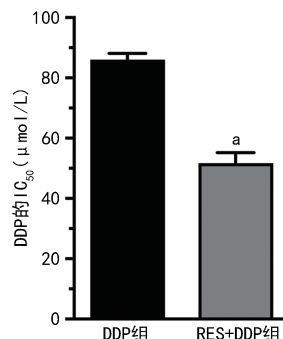


^a: $P < 0.05$, 与 $0 \mu\text{mol/L}$ 组比较。

图 1 单用 RES 对 SKOV3/DDP 细胞安全浓度的筛选

2.2 RES 联用 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞增殖和凋亡的影响

利用 CCK-8 法检测 DDP 组和 RES+DDP 组对 SKOV3/DDP 细胞的 IC_{50} , 与 DDP 组相比, RES+DDP 组的 IC_{50} 明显降低($P < 0.05$), 见图 2。EdU 增殖实验显示, RES+DDP 组的细胞增殖率明显低于 DDP 组($P < 0.05$), 见图 3A、B。流式细胞术检测细胞凋亡, 与 DDP 组相比, RES+DDP 组的细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$), 见图 3C、D。



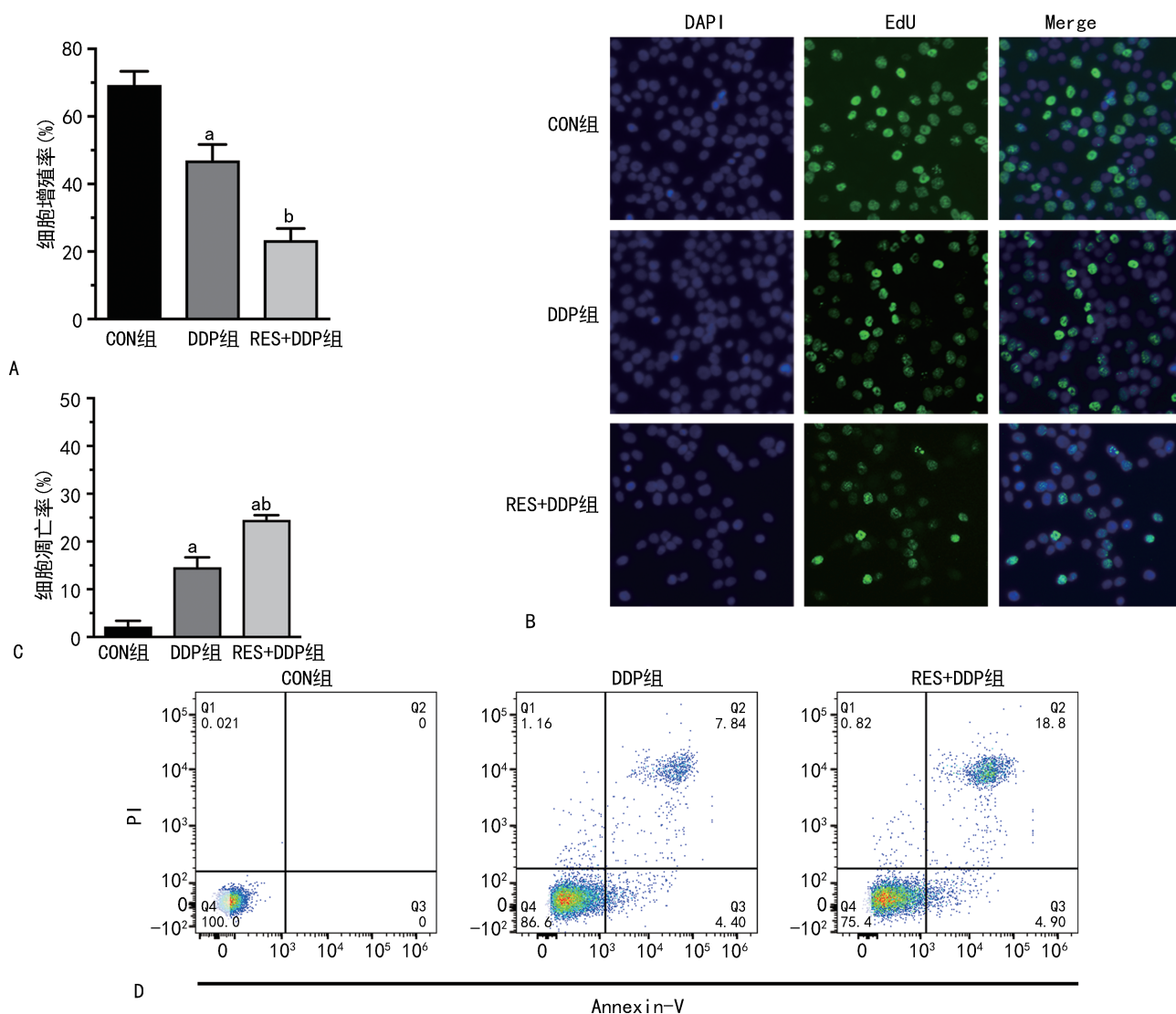
^a: $P < 0.05$, 与 DDP 组比较。

图 2 RES 联合 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞 IC_{50} 的影响

2.3 RES 作用后 miR-361-3p 的表达

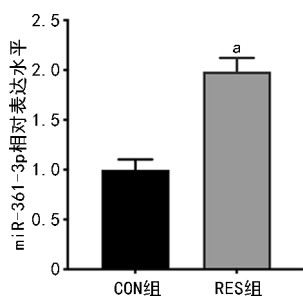
采用 RT-qPCR 检测 RES 作用后 SKOV3/DDP 细胞中 miR-361-3p 的表达, 与作用前(CON 组)相比, RES 作用后(RES 组)SKOV3/DDP 细胞 miR-

361-3p 表达明显上调($P < 0.05$), 见图 4。



A、B: 各组细胞的细胞增殖率; C、D: 各组细胞的细胞凋亡率; ^a: $P < 0.05$, 与 CON 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 DDP 组比较。

图 3 RES 联合 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞增殖和凋亡的影响



^a: $P < 0.05$, 与 CON 组比较。

图 4 RES 对 miR-361-3p 的表达调控

2.4 RES 通过 miR-361-3p 逆转 SKOV3/DDP 细胞的 DDP 耐药性

采用 RT-qPCR 法检测 miR-361-3p 抑制剂作用后 SKOV3/DDP 细胞中 miR-361-3p 的表达, 结果显示: miR-361-3p 的表达明显下调($P < 0.05$), 见图 5A。与 DDP 组相比, NC 抑制剂+RES+DDP 组和

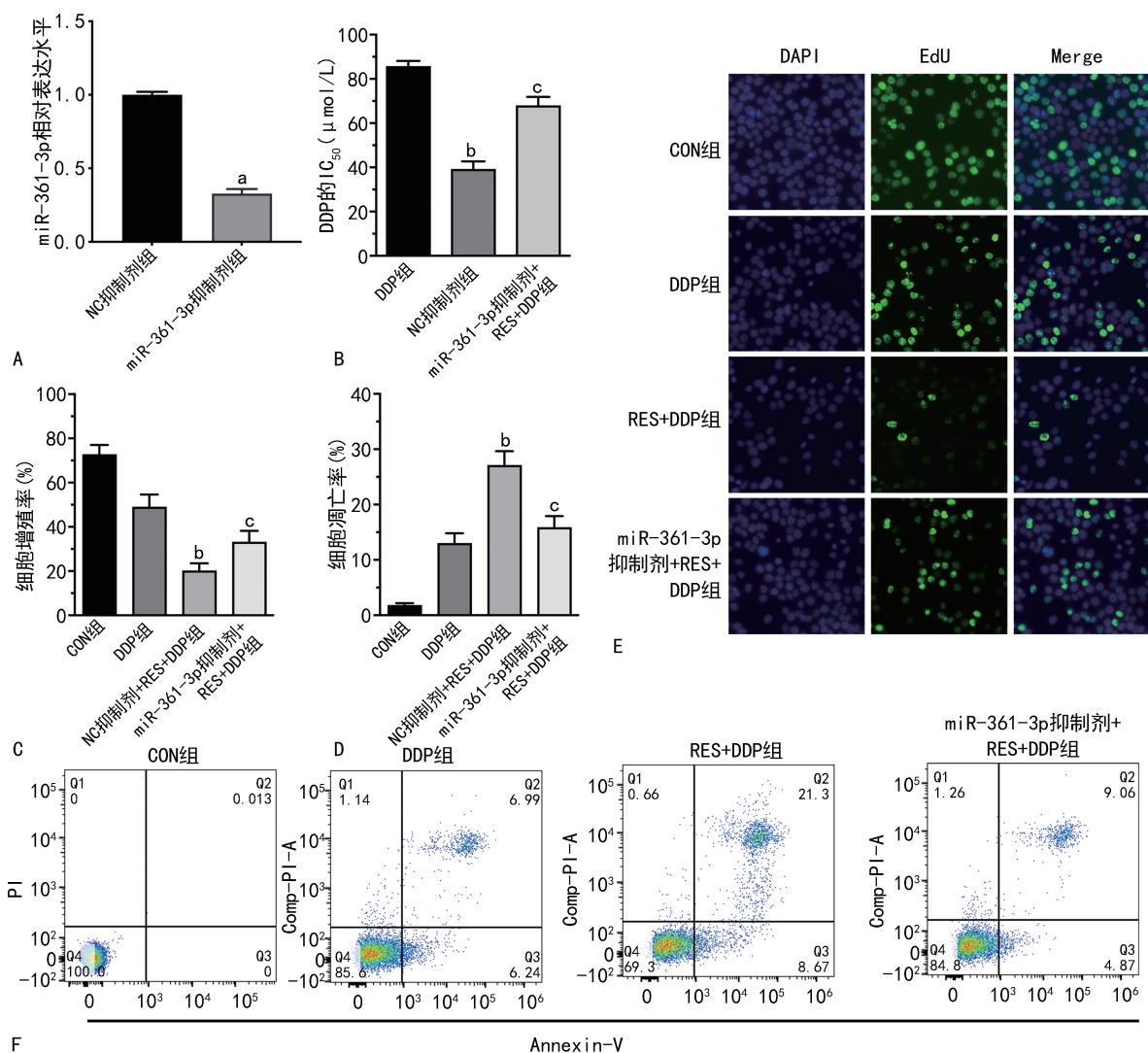
miR-361-3p 抑制剂+RES+DDP 组可以明显降低 IC_{50} 值($P < 0.05$), 且 NC 抑制剂+RES+DDP 组明显低于 miR-361-3p 抑制剂+RES+DDP 组($P < 0.05$), 见图 5B。EdU 增殖实验显示, NC 抑制剂+RES+DDP 组的细胞增殖率明显低于 DDP 组($P < 0.05$), 而 miR-361-3p 抑制剂+RES+DDP 组的细胞增殖率明显高于 NC 抑制剂+RES+DDP 组($P < 0.05$), 且与 DDP 组比较无明显差异($P > 0.05$), 见图 5C、D。流式细胞术结果显示, NC 抑制剂+RES+DDP 组的细胞凋亡率明显高于 DDP 组($P < 0.05$), 而 miR-361-3p 抑制剂+RES+DDP 组的细胞凋亡率明显低于 NC 抑制剂+RES+DDP 组($P < 0.05$), 且与 DDP 组比较无明显差异($P > 0.05$), 见图 5E、F。

2.5 RES 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK 信号通路调节 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞的作用

采用 Western blot 检测 ERK1/2、p-ERK1/2、

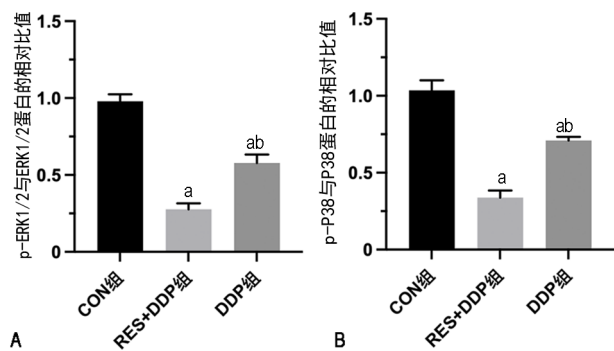
P38 及 p-P38 蛋白水平,结果发现:与 CON 组相比,DDP 组、RES+DDP 组的 p-ERK1/2、p-P38 蛋白水平明显下调 ($P < 0.05$),且 RES+DDP 组明显低于

DDP 组 ($P < 0.05$);而 ERK1/2、P38 蛋白水平无明显变化,见图 6。



A: RT-qPCR 检测 miR-361-3p 在 SKOV3/DDP 细胞中的相对表达; B: 各组 DDP 的 IC₅₀ 值; C、D: 各组细胞的细胞增殖率; E、F: 各组细胞的细胞凋亡率; ^a: $P < 0.05$, 与 NC 抑制剂组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 DDP 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 NC 抑制剂+RES+DDP 组比较。

图 5 RES 通过 miR-361-3p 逆转 SKOV3/DDP 细胞的 DDP 耐药



A: p-ERK1/2 与 ERK1/2 蛋白的相对比值; B: p-P38 与 P38 蛋白的相对比值; ^a: $P < 0.05$, 与 CON 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 RES-DDP 组比较。

图 6 RES 和 DDP 对 MAPK/ERK 信号通路相关蛋白的调控

3 讨 论

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤,且预后较差,

对女性患者的生命造成严重威胁。虽然 80% 的卵巢癌患者对以铂类为主的一线化疗方案敏感,但复发率高达 60% 以上;并且,其中大部分患者在一线化疗后会出现继发的耐药,而卵巢癌的耐药导致化疗药物无法对卵巢癌细胞进行有效的杀伤和抑制,进而导致病情恶化^[13-14]。卵巢癌化疗耐药的机制研究也成为近年来研究的热点和难点^[15]。

RES 是重要的植物抗毒素,广泛存在于葡萄、虎杖及蓝莓等植物中,具有保护心血管系统、抗氧化、抗炎、抗过敏、抗病原微生物、保肝、抗癌等多种药理作用^[16-17]。研究表明,RES 通过诱导结肠癌细胞内线粒体介导的凋亡,抑制 Wnt/ β -连环素(β -catenin)信号通路下游蛋白的表达,对结肠癌的治疗具有积极作

用^[18]。RES 通过丝氨酸苏氨酸激酶/核因子- κ B (Akt/NF- κ B)信号通路抑制了骨肉瘤干细胞标志物 CD133 的表达,介导信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)信号通路对骨肉瘤干细胞发挥杀伤作用^[19]。此外,RES 协同 DDP 促进线粒体中细胞色素 C 的释放从而增加肿瘤细胞凋亡^[20]。本研究通过 CCK-8 和 EdU 实验发现,RES 联用 DDP 可以明显抑制 SKOV3/DDP 的增殖作用。同时,流式细胞术结果显示,RES+DDP 组的细胞凋亡率明显升高。提示 RES 在逆转 SKOV3/DDP 细胞 DDP 耐药中的作用具有良好的应用前景。

miR 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA^[9],主要通过参与基因的转录后调控来实现对靶基因的表达调节。目前,已有大量的研究表明,miR 在动植物生长发育、机体疾病的发生与发展等领域中备受关注。研究报道,在乳腺癌中转染 miR-34a 明显抑制多柔比星耐药的 MCF-7/A 细胞的增殖、侵袭、迁移并诱导其凋亡^[21]。而 miR-214 通过靶向卵巢癌中的第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因 (PTEN)导致细胞存活和 DDP 耐药^[22]。此外,研究发现 miR-340 在 DDP 耐药的肝细胞癌 (HCC) 细胞中明显下调,外源性 miR-340 表达可抑制核因子 E2 相关因子 (Nrf2) 表达,促进 HepG2/DDP 细胞的 DDP 敏感性^[23]。然而,miR-361-3p 在卵巢癌中与 DDP 敏感性之间的关系尚不明确。本研究发现,RES 可上调 SKOV3/DDP 细胞中 miR-361-3p 的表达。进一步转染 miR-361-3p 抑制剂显示,可以明显逆转 RES 协同 DDP 的肿瘤杀伤作用。这提示 miR-361-3p 可能是 RES 逆转 SKOV3/DDP 细胞耐药的潜在靶标。

MAPK 信号途径是细胞内重要的信号转导通路之一,参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等一系列细胞生理活动,且与肿瘤细胞的 DDP 耐药性有关。有研究显示,MAPK 信号通路抑制剂可抑制宫颈癌细胞增殖作用,并增强其 DDP 药物敏感性^[24]。采用 U0126 抑制 MAPK/ERK 信号通路后,MCF-7/TAMR 和 T47D/TAMR 细胞的增殖速度明显减缓,逆转了乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性^[25]。为进一步探讨 RES 协同 DDP 对 SKOV3/DDP 的耐药分子机制,使用 Western blot 检测了 MAPK/ERK 信号通路中 ERK1/2、p-ERK1/2、P38 及 p-P38 蛋白表达水平。结果显示,RES 联用 DDP 明显降低 ERK1/2 和 P38 蛋白的磷酸化水平,抑制了 MAPK/ERK 信号通路的激活。这揭示了 RES 逆转 DDP 对 SKOV3/DDP 细胞耐药的潜在分子机制。

综上所述,RES 能通过上调 miR-361-3p 水平而降低卵巢癌耐药细胞 SKOV3/DDP 的耐药性,从而抑

制细胞增殖并诱导细胞凋亡,进一步分析 RES 可抑制 MAPK/ERK 信号通路的活化。未来的研究除了着眼于分子水平上探索细胞自噬与肿瘤的关系,还应密切关注细胞自噬的临床应用。由于细胞自噬对不同肿瘤细胞的耐药性影响不同,所以在实际应用中还需要做大量的临床前期实验,以期做到针对不同的肿瘤细胞选用不同的治疗策略,从而避免对正常细胞及组织的损伤。RES 联合 DDP 治疗有望应用于卵巢癌治疗研究领域,从而逆转卵巢癌细胞的耐药性,提高卵巢癌临床治疗效果。

参考文献

- [1] JAYSON G C, KOHN E C, KITCHENER H C, et al. Ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2014, 384 (9951):1376-1388.
- [2] KURMAN R J, SHIH I E M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(3):433-443.
- [3] ARMSTRONG D K, BUNDY B, WENZEL L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1):34-43.
- [4] ALBERTS D S. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer[J]. *Semin Oncol*, 1995, 22(5 Suppl. 12): 88-90.
- [5] ZHONG C, QIU S, LI J, et al. Ellagic acid synergistically potentiates inhibitory activities of chemotherapeutic agents to human hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59:152921.
- [6] FRÉMONT L. Biological effects of resveratrol[J]. *Life Sci*, 2000, 66(8):663-673.
- [7] BARIBEAU S, CHAUDHRY P, PARENT S, et al. Resveratrol inhibits cisplatin-induced epithelial-to-mesenchymal transition in ovarian cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86987.
- [8] MA L, LI W, WANG R, et al. Resveratrol enhanced anticancer effects of cisplatin on non-small cell lung cancer cell lines by inducing mitochondrial dysfunction and cell apoptosis[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1460-1468.
- [9] AMBROS V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006):350-355.
- [10] GARZON R, CALIN G A, CROCE C M. MicroRNAs in cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 167-179.
- [11] HU J, LI L, CHEN H, et al. MiR-361-3p regu-

- lates ERK1/2-induced EMT via DUSP2 mRNA degradation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8):807.
- [12] WANG L, REN C, XU Y, et al. The LINC00922 aggravates ovarian cancer progression via sponging miR-361-3p[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):77.
- [13] DAVIS A, TINKER A V, FRIEDLANDER M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3):624-631.
- [14] MCMULLEN M, MADARIAGA A, LHEUREUX S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 77:167-181.
- [15] INDINI A, NIGRO O, LENGUEL C G, et al. Immune-checkpoint inhibitors in platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1663.
- [16] RAUF A, IMRAN M, BUTT M S, et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9):1428-47.
- [17] 赵霞, 陆阳, 陈泽乃. 白藜芦醇的化学药理研究进展[J]. *中草药*, 1998, 29(12):837-839.
- [18] REDDIVARI L, CHAREPALLI V, RADHAKRISHNAN S, et al. Grape compounds suppress colon cancer stem cells in vitro and in a rodent model of colon carcinogenesis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:278.
- [19] 彭李华. 白藜芦醇对骨肉瘤干细胞的抑制作用及相关机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [20] PATRA S, PRADHAN B, NAYAK R, et al. Chemotherapeutic efficacy of curcumin and resveratrol against cancer: chemoprevention, chemoprotection, drug synergism and clinical pharmacokinetics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73:310-320.
- [21] TOKUMARU Y, KATSUTA E, OSHI M, et al. High expression of miR-34a associated with less aggressive cancer biology but not with survival in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3045.
- [22] HIRANO T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *Int Immunol*, 2021, 33(3):127-148.
- [23] SHI L, CHEN Z G, WU L L, et al. miR-340 reverses cisplatin resistance of hepatocellular carcinoma cell lines by targeting Nrf2-dependent antioxidant pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23):10439-10444.
- [24] YU M, QI B, XIAOXIANG W, et al. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:677-685.
- [25] 叶敬文, 沈云岳, 刘鹭雯, 等. MAPK/ERK 信号通路在逆转乳腺癌内分泌治疗耐药中的作用[J]. *检验医学*, 2022, 37(4):342-348.

(收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-04-29)

(编辑: 冯甜)

(上接第 2421 页)

- [18] BILANGES B, POSOR Y, VANHAESEBROECK B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9):515-534.
- [19] YANG Q, JIANG W, HOU P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:112-124.
- [20] CHEN J, YUE C, XU J, et al. Downregulation of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 in preeclampsia placenta inhibits human trophoblast cell proliferation, migration, and invasion by PI3K/AKT/mTOR pathway accommodation[J]. *Placenta*, 2019, 82:17-24.
- [21] HOXHAJ G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nature Rev Cancer*, 2020, 20(2):74-88.
- [22] YANG J, NIE J, MA X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):26.
- [23] XU L, ZHANG X, WANG Z, et al. Kinesin family member 2A promotes cancer cell viability, mobility, stemness, and chemoresistance to cisplatin by activating the PI3K/AKT/VEGF signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2060-2076.
- [24] ZHOU K, ZHAO J, QI L, et al. Kinesin family member C1 (KIFC1) accelerates proliferation and invasion of endometrial cancer cells through modulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820964217.

(收稿日期: 2023-01-07 修回日期: 2023-04-17)

(编辑: 张芃捷)