

白藜芦醇通过 Wnt/ β -catenin 通路对人卵巢癌细胞的影响

周琦¹ 郑寰宇² 邓彩凤¹ 李美玉¹

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000 2.唐山工人医院 河北唐山 063000)

摘要: 卵巢癌是可发生于女性任何年龄段的妇科恶性肿瘤, 其对女性健康具有严重的威胁, 且发病率逐年上升。患者常表现为非特异性盆腔或腹部症状。初始诊断性检查包括经阴道超声检查和血清癌抗原 125 测定;然而, 这些检查对卵巢癌并不具有特异性。常规治疗包括手术减瘤和化疗。预后通常由癌症分期和分级决定, 但未来的治疗可能取决于肿瘤的遗传组成。现我们通过研究白藜芦醇与卵巢癌的关系及其作用通路为卵巢癌的治疗提供新方案与新思路。

关键词: 卵巢癌、白藜芦醇、Wnt/ β -catenin 通路

卵巢癌(Ovarian cancer, OC) 在女性生殖系统恶性肿瘤中, 卵巢癌发病率居第三位, 病死率居第一位。2018 年最新统计的全球癌症结果表明, 每年有新确诊病例 295414 例, 同时卵巢癌病死人数有 184799 例^[1]。由于在疾病早期缺少有效的诊断方法, 致使 70%左右的卵巢癌初诊患者确诊时为疾病晚期(Ⅲ期或Ⅳ期), 所以卵巢癌患者在妇科恶性肿瘤中的死亡风险是最高的。2020 年全球新增的 OC 患者已经超过 31 万人, 死亡人数约 20.7 万, 我国新发人数和死亡人数约 5.2 万和 2.2 万, 进一步说明, 卵巢癌严重威胁着女性的生命健康^[2]。一项研究检查了 60 岁以上女性在诊断卵巢癌前长达 12 个月的首发症状。与有妇科症状(例如异常阴道出血、生殖器官疼痛)的患者相比, 有胃肠道症状(例如恶心、呕吐、便秘、腹泻)的患者癌症诊断较晚, 并且就诊和诊断性评估之间的间隔时间更长。尽管单次腹部、泌尿生殖系统或妇科症状对卵巢癌不具有特异性, 但根据诊断为卵巢癌的女性初始症状的回顾性数据, 已经提出了症状指数。如果出现六种症状之一(即盆腔疼痛、腹痛、腹部增大、腹胀、进食困难和早饱), 每月发生超过 12 天, 持续不到一年, 则对早期卵巢癌的敏感性为 56.7%, 而对于晚期卵巢癌来说, 敏感性为 79.5%^[3]。

卵巢癌的常规治疗是手术肿瘤细胞减灭术, 然后联合铂类和非铂类(紫杉烷类)化疗, 比如分别使用卡铂和紫杉醇进行化疗。但

是目前并没有可靠的证据表明患有晚期上皮性卵巢癌女性, 减瘤手术前的化疗优于常规治疗。目前采用的标准疗法是手术和紫杉醇/铂类联合药物化疗。目前来看化疗手段可以明显改善患者的症状, 但是卵巢癌极易复发、容易产生多药耐药性, 化疗药物本身毒副作用又较大, 容易导致治疗失败。因此, 探索其他治疗卵巢癌的新药或新的治疗策略, 对于提高卵巢癌治愈率及预防卵巢癌都有至关重要的作用。

1.白藜芦醇与卵巢癌的关系

白藜芦醇是可以从多种传统中药中提取的一种非黄酮多酚类化合物, 具有抗炎、降糖、抗氧化及调脂的作用, 而且有很高的安全性。白藜芦醇是一种天然的植物抗毒素, 是植物产生的保护植物免受环境胁迫和病原入侵的物质。它于 1940 年首次从 *Veratrum album* (white hellebore)的根中分离出来, 1963 年从蓼虎杖的根中提取。虽然它的心脏保护作用最早是在 1982 年提出的, 但直到 1992 年, 当红酒中含有的白藜芦醇被认为具有保护心脏的健康作用^[4]时, 这种化合物才开始流行起来。

1997 年, 外用白藜芦醇在小鼠皮肤癌模型中预防肿瘤发生的报道, 强调了其作为一种新型抗癌药物的可能性^[5]。白藜芦醇具有无穷无尽的健康益处, 从增强免疫力, 减缓衰老过程, 模仿卡路里限制的效果, 从而产生抗肥胖效果, 到预防或减轻糖尿病、神经退行

性疾病和心血管疾病等疾病的特定作用。最重要的是,广泛的研究已经重申了其对癌症的抑制作用。白藜芦醇在癌变的起始、促进、进展和转移四个主要阶段发挥化学预防作用,在体内和体外也显示出治疗癌症的功效。白藜芦醇具有抗氧化、抗炎和直接抗肿瘤的特性,作为常规化疗的补充剂具有很大的潜力。迄今为止,对肥胖相关癌症的疗效,白藜芦醇已初步显现,如绝经后乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌和结直肠癌,以及肺癌、皮肤病和血液系统恶性肿瘤⁶⁴。因此,它作为抗癌剂的潜在效用是极具吸引力的。但白藜芦醇对卵巢癌细胞的作用及其机制仍待进一步研究揭示。

2.Wnt/ β -catenin 通路与卵巢癌的关系

Wnt 信号通路中有一条途径为 Wnt/ β -catenin 信号通路,其通过 β -catenin 聚集来调控细胞的增殖。近年来,Wnt/ β -catenin 信号通路受到学者的广泛关注,是因为 β -catenin 这个蛋白在肿瘤发生及 Wnt 信号通路中发挥重要作用。 β -catenin 是一种蛋白分子,具有双重调节作用,参与肿瘤的侵袭和转移,也是 Wnt 信号通路中的重要分子。Wnt/ β -catenin 信号通路可通过调节基因表达,参与卵巢细胞发展,当其被异常激活时,可导致卵巢疾病发生。有研究发现⁷¹, β -catenin 和 CDX2 单独或联合表达在卵巢子宫内膜样癌中提示是卵巢癌患者有效的预后标志物。

卵巢癌高居妇科癌症死亡率首位,表明卵巢癌是严重威胁妇女健康的妇科恶性肿瘤疾患。所以现阶段研究卵巢癌的新型治疗手段,提高卵巢癌生存率刻不容缓。目前许多研究表明,白藜芦醇对其他多种恶性肿瘤均有逆转作用,但白理论春与卵巢癌的关系,国内外文献未有充分研究。研究白藜芦醇是否能通过 Wnt/ β -catenin 通路对卵巢癌作用及是否有逆转作用,为卵巢癌的治疗提供新的思路与途径。

参考文献:

[1]BRAY F, FERLAY J,SOERJOMATARAM I,et al.Global Cancer Statistics 2018:GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin ,2018,68(6):394-424.

[2]CABASAG CJ, ARNOLD M, BUTLER J, et al. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence[J]. Int J Cancer,2020, 146(3):749-758.

[3]Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109(2):221-227.

[4]S. Renaud, M. de Lorgeril, Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease, Lancet (London, England) 339 (1992) 1523-1526, [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-f).

[5]M. Jang, L. Cai, G.O. Udeani, K.V. Slowing, C.F. Thomas, C.W. Beecher, H.H. Fong, N.R. Farnsworth, A.D. Kinghorn, R.G. Mehta, et al., Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, Science (New York, N.Y.) 275 (1997) 218-220, <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.218>.

[6]J.L. Espinoza, Y. Kurokawa, A. Takami, Rationale for assessing the therapeutic potential of resveratrol in hematological malignancies, Blood Rev. 33 (2019) 43-52, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.07.001>.

[7]Wang L,Leung S,Talhouk A.Nuclear β -catenin and CDX2expression in ovarian endometrioid carcinoma identify patients with favourable outcome[J].Histopathology, 2019,74(3):452-462.

作者简介:姓名:周琦,性别:女,民族:汉族,出生年月:1995年10月,籍贯:河北省唐山市,学历:研究生在读,专业:妇产科学。