白藜芦醇通过调控 FUNDC1/线粒体自噬/细胞焦亡轴参与甲状腺癌进展的研究

杨 帆，周爱萍，吴兰弟，彭华童
（福建医科大学附属南平第一医院甲状腺乳腺外科，福建南平 353000）

摘要：目的 探究白藜芦醇调控 FUNDC1/ 线粒体自噬 / 细胞焦亡轴参与甲状腺癌（thyroid cancer，TC）发生的作用机制。**方法** 将人 TC 细胞 TPC-1 分为阴性对照组、白藜芦醇（低剂量）、白藜芦醇（高剂量）、MCC590、白藜芦醇（低剂量）＋MCC590、白藜芦醇（高剂量）＋ MCC590、Mitotrmpo、白藜芦醇（低剂量）＋ Mitotrmpo、白藜芦醇（高剂量）＋ Mitotrmpo、二甲亚砜（dimethyl sulfoxide，DMSO）、DMSO ＋ si-FUNDC1、白藜芦醇（低剂量）＋ si-FUNDC1、白藜芦醇（低剂量）+si-FUNDC1、氯喹（chloroquine，CQ）＋ si-NC 和白藜芦醇（高剂量）＋ CQ 组。实时荧光定量聚合酶链反应和蛋白质印迹检测细胞焦亡标志蛋白、线粒体自噬蛋白和 FUNDC1 的 mRNA 和蛋白表达水平；CCK-8、划痕实验和 Transwell 侵袭实验检测 TPC-1 细胞的增殖、迁移和侵袭能力；酶联免疫吸附试验检测氧化应激指标 GSH 的含量；活性氧检测盒检测细胞中活性氧水平。**结果** 白藜芦醇以剂量依赖性的方式显著抑制 TPC-1 细胞的迁移和侵袭（$P < 0.05$）；白藜芦醇通过促进细胞焦亡抑制 TPC-1 细胞的增殖、迁移和侵袭。白藜芦醇可促进 TPC-1 细胞的氧化应激。白藜芦醇通过促进 FUNDC1 介导的线粒体自噬促进 TPC-1 细胞焦亡，进而抑制 TPC-1 细胞的增殖、迁移、侵袭和氧化应激。**结论** 白藜芦醇通过促进 FUNDC1 介导的线粒体自噬促进 TC 细胞焦亡，从而抑制细胞的迁移和侵袭，促进细胞的氧化应激。

关键词：白藜芦醇；甲状腺癌；细胞焦亡；FUNDC1；迁移和侵袭
中图分类号：R-33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)03-0250-012
引用：杨帆, 周爱萍, 吴兰弟, 等. 白藜芦醇通过调控FUNDC1/线粒体自噬/细胞焦亡轴参与甲状腺癌进展的研究[J]. 世界临床药物, 2026, 47(3): 250-261. DOI：10.13683/j.wph. 2026.03.005

Resveratrol is involved in thyroid cancer progression by modulating the FUNDC1/mitochondrial autophagy/pyroptosis axis

YANG Fan, ZHOU Aiping, WU Landi, PENG Huatong
(*Department of Thyroid and Breast Surgery, Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping 353000, Fujian Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the mechanism of resveratrol regulating the FUNDC1/mitochondrial autophagy/pyroptosis axis in the occurrence of thyroid cancer(TC). ***Methods*** Human TC cells TPC-1 were divided into negative control group, resveratrol(low dose), resveratrol(high dose), MCC590, resveratrol(low dose)＋MCC590, resveratrol(high dose)＋MCC590, Mitotrmpo, resveratrol(low dose)＋Mitotrmpo, resveratrol(high dose)＋Mitotrmpo, dimethyl sulfoxide(DMSO)、DMSO＋si-FUNDC1, resveratrol(low dose)＋si-FUNDC1, resveratrol(low dose)＋si-FUNDC1, CQ＋si-NC and resveratrol(high dose)＋CQ groups. The mRNA and protein expression levels of pyroptosis marker proteins, mitophagy proteins and FUNDC1 were detected by real time quantitative polymerase chain reaction and western blotting. CCK-8, scratch test and Transwell invasion test were used to detect the proliferation, migration and invasion of TPC-1 cells. The content of oxidative stress index GSH was detected by ELISA. The level of ROS in cells was

收稿日期：2025-06-20
作者简介：杨帆，副主任医师，研究方向：乳腺、甲状腺疾病的诊治。
基金项目：福建省自然科学基金项目2022J011490

detected by reactive oxygen species detection kit. ***Results*** Resveratrol significantly inhibited the migration and invasion of TPC-1 cells in a dose-dependent manner ($P<0.05$). Resveratrol inhibits the proliferation, migration and invasion of TPC-1 cells by promoting pyroptosis. In addition, resveratrol also promoted oxidative stress in TPC-1 cells. Mechanism studies have shown that resveratrol promotes pyroptosis of TPC-1 cells by promoting FUNDC1-mediated mitophagy, thereby inhibiting the proliferation, migration, invasion and oxidative stress of TPC-1 cells. ***Conclusion*** Resveratrol promotes pyroptosis of TC cells by promoting FUNDC1-mediated mitophagy, thereby inhibiting cell migration and invasion and promoting cell oxidative stress.

Key words: resveratrol; thyroid cancer; cellular pyroptosis; FUNDC1; migration and invasion

甲状腺癌（thyroid cancer，TC）是源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤，在头颈部肿瘤中发病率居于首位[1]。TC 的类型包括主乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌四种亚型，其中乳头状癌约占 80%，位于首位[2-3]。TC 的常见症状是颈部肿块和结节、颈部疼痛等，给患者的日常生活带来极大不便[4]。目前，手术切除仍然是治疗 TC 最有效的方法，但切除过多甲状腺会加重患者痛苦[5]。近年来，天然产物因其多靶点调控特性成为抗肿瘤药物研究的热点。白藜芦醇作为一种天然多酚类抗毒素[6]，其具有诱导细胞凋亡、抗氧化、抗菌和抗肿瘤等作用[7]。REN 等[8]发现，白藜芦醇通过转移相关肺腺癌转录本（metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript，MALAT）1/ 微小 RNA（microRNA，miR）-143-3p/ 核糖核苷酸还原酶调节亚基（ribonucleotide reductase regulatory subunit，RR）M2 轴促进线粒体自噬并抑制肝细胞癌进展。此外，白藜芦醇通过抑制肿瘤细胞的焦亡和诱导细胞凋亡来缓解肿瘤进展[9-10]。然而，关于白藜芦醇影响 TC 进展的机制尚未报道。本研究探讨白藜芦醇抑制 TC 细胞恶性表型的潜在机制，为 TC 的靶向治疗提供新策略。

1 材料与方法

1.1 材料

TC 细胞（TPC-1 细胞，BNCC337912）购自北京北纳创联生物技术研究院。

杜尔贝科改良 eagle 培养基（Dulbecco's modified eagle medium，DMEM）/F12 培养基（Gibco，11330032）、胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）（Gibco，10099141）、胰蛋白酶 -EDTA（Thermo Fisher，25200056）、1% 青霉素 - 链霉素双抗（Abcam，ab269574）。细胞计数试剂盒（cell counting kit，CCK）-8 试剂盒（Abcam，ab228554）、活性氧检测试剂盒（翌圣生物，50101ES）、酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）检测试剂盒（伊莱瑞特，ER1072）、线粒体自噬阻断剂氯喹（chloroquine，CQ，Selleck，S6999）、细胞焦亡抑制剂（MCC590，Selleck，S7809）。Trizol 试剂（Invitrogen，15596026）、RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit（Thermo Scientific，K1622）、增强化学发光（enhanced chemiluminescence，ECL）试剂盒（Vazyme，E412-01）。6 孔细胞培养板（Corning，3516）、96 孔细胞培养板（Corning，3599）、PBS 缓冲液（索莱宝，P1010）。

二氧化碳培养箱（Thermo Scientific）；聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）仪（Biometra 公司）；高速台式离心机（Eppendorf 公司）；超净工作台（苏州净化设备公司）；恒温水浴锅（上海一恒科学仪器有限公司）；多功能酶标仪（Thermo Scientific）。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组

TPC-1 细胞使用 DMEM 培养基（10%FBS ＋ 1% 青霉素 - 链霉素）进行培养，置于 37 ℃，5% 二氧化碳的环境中，代细胞生长融合度达 80% 左右时，使用转染试剂 Lipofectamine 2000 进行细胞转染，

24 h 后收集细胞用于后续试验。

白藜芦醇对 TPC-1 细胞独立测定及处理剂量选择：在 TPC-1 细胞培养液中加入不同剂量（0、25、50、75 、100 以及 200 μmol/L）的白藜芦醇，进行细胞毒力测定，根据细胞活力高低选取白藜芦醇高低浓度进行后续试验。

将 TPC-1 细胞分为阴性对照（negative control，NC）组、白藜芦醇（低剂量）组、白藜芦醇（高剂量）组、MCC590 组、白藜芦醇（低剂量）＋ MCC590 组、白藜芦醇（高剂量）＋ MCC590 组、Mitotrmpo（线粒体 ROS 清除剂）组、白藜芦醇（低剂量）＋ Mitotrmpo 组、白藜芦醇（高剂量）＋ Mitotrmpo 组、二甲亚砜（dimethyl sulfoxide，DMSO）、DMSO ＋含有 FUN14 结构域蛋白 1（FUN14 domain containing 1，FUNDC1）的小干扰 RNA（small interfering RNA，si-RNA）（si-FUNDC1）组、白藜芦醇（低剂量）＋ si-FUNDC1 组、白藜芦醇（低剂量）＋ si-FUNDC1 组、CQ ＋ si-NC 组以及白藜芦醇（高剂量）＋ CQ 组。

1.2.2 划痕实验

将 TPC-1 细胞接种于 6 孔板，培养至 80% ～ 90% 汇合，用 200 μL 的无菌枪头垂直于孔板划痕，PBS 轻柔冲洗 3 次去除悬浮细胞，更换无血清培养基进行培养；于 0、24 h 在倒置显微镜下拍摄固定视野（×100）。

1.2.3 Transwell 实验

无血清培养基培养的 TPC-1 细胞，取 200 μL 细胞悬液转移到 Transwell 上室，下室中加有 600 μL 含 10%FBS 的培养基。培养 24 h 后，棉签擦除上室未侵袭细胞，4% 多聚甲醛固定下室细胞 15 min，结晶紫溶液染色 30 min，PBS 洗涤后随机选择 5 个视野拍照观察。

1.2.4 实时荧光定量逆转录 PCR（quantitative **r**everse **t**ranscription PCR，qRT-PCR）

Trizol 法裂解细胞，氯仿分层后异丙醇沉淀 RNA，75% 乙醇洗涤；测量其纯度和浓度。按照逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA，以 cDNA 为模板配置反应体系，进行 PCR 反应，反应条件 95 ℃ 1 min，95% 15 s，60 ℃ 30 s，72% 60 s，循环 40 次。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 NLRP3、caspase-1、GSDMD 以及 FUNDC1 的 mRNA 相对表达量，引物均由生工生物工程（上海）有限公司合成，引物序列见表 1。

1.2.5 CCK-8

将 TPC-1 细胞接种于 96 孔板中，设空白调 0 孔（仅培养基），培养相应的时间后每孔滴加 10 μL CCK-8 试剂，37 ℃避光孵育 2 h，酶标仪测定 450 nm 处的光密度值（optical density，OD），细胞存活率＝$(OD_{试验} - OD_{空白})/(OD_{对照} - OD_{空白}) \times 100\%$。$OD_{试验}$为加入待测药物或处理后的细胞孔 OD；$OD_{对照}$为未处理的正常细胞孔 OD；$OD_{空白}$为仅含培养基和 CCK-8 试剂的无细胞孔 OD。

1.2.6 ELISA

严格按照试剂盒说明书，样本孔中加入 50 μL 待测液和 50 μL 检测缓冲液，设立空白孔，每组重复 3 次。将处理后的检测抗体每孔逐一加入，封板，震荡孵育 2 h。洗板 5 次后加入辣根过氧化物

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	上游引物（5′-3′）	下游引物（5′-3′）
NLRP3	5′-GAGACCTCTGGGAAAAAGCG-3′	5′-TGTCCCAAACAGATCCAGCA-3
caspase-1	5′-TGGGACAAGACCAAGCAAC-3′	5′-TGGGTGTGCTTGCTGTAGTT-3′
GSDMD	5′-CAGCTGGACCTGGGACTTCT-3′	5′-CAGCCACAGAGGTGCTTGAT-3′
FUNDC1	5′-GCCCTGGTGGTCTTCATCTT-3′	5′-CAGCCACAGAGGTGCTTGAT-3′
GAPDH	5′-GGCACAGTCAAGGCTGAGATG-3′	5′-ATGGTGGTGAAGACGCCATA-3′

酶（horseradish peroxidase，HRP）标记的链霉亲和素，孵育 45 min，洗板。最后加入 TMB 显色液，避光孵育 20 min 后，30 min 内测定 OD 值。

1.2.7 活性氧（reactive oxygen species，ROS）检测

根据说明书使用活性氧检测试剂盒检测细胞中的 ROS 水平。

1.2.8 细胞转染

TPC-1 细胞接种于 6 孔板，培养至 70% 融合，使用转染试剂 Lipofectamine 2000 将 si-FUNDC1 转染进细胞中，24 h 后，收集细胞，进行后续试验。

1.3 统计学分析

本研究采用 SPSS27.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析并制图，所有实验均独立重复 3 次以上。以（$\bar{x}\pm s$）表示计量资料，两组间的比较采用独立样本 t 检验；多组间的比较采用单因素方差分析（ANOVA），方差分析后两两比较采用 Tukey 法。方差分析中的 F 统计量用于比较组间变异和组内变异。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 白藜芦醇浓度选择

与 0 μmol/L 白藜芦醇相比，TPC-1 细胞的细胞生存和细胞活力随白藜芦醇浓度增加而降低（$P<0.05$），见图 1、2。故后续试验浓度选择 50、25 μmol/L 白藜芦醇为高、低浓度组。

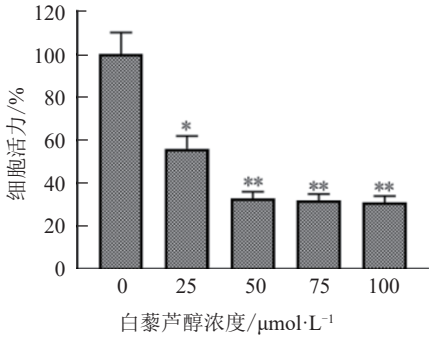
2.2 各组 TPC-1 细胞的迁移和侵袭

与对照组相比，高、低剂量白藜芦醇组细胞的迁移和侵袭力更强（$P<0.05$），且高剂量显著优于低剂量组（$P<0.05$）。见图 3、4。

2.3 白藜芦醇对细胞的增殖、迁移和侵袭影响

与 DMSO 组相比，MCC590 组细胞的 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 和蛋白表达水平下降（$P<0.05$）；白藜芦醇高、低剂量组细胞的 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 和蛋白表达水平上升（$P<0.05$）。与白藜芦醇低剂量组相比，白藜芦醇低剂量＋ MCC590 组细胞的 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 和蛋白表达水平下降（$P<0.05$）。与白藜芦醇高剂量组相比，白藜芦醇高剂量＋ MCC590 组细胞的 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 和蛋白表达水平下降（$P<0.05$）。见图 5 ～ 6。

与 DMSO 组相比，MCC690 组细胞的细胞活力、迁移及侵袭力上升（$P<0.05$）；白藜芦醇高剂量组细胞的细胞活力、迁移及侵袭力下降（$P<0.05$）。与白藜芦醇高剂量组相比，白藜芦醇高剂量＋ MCC590 组细胞的细胞活力、迁移及侵袭力上升（$P<0.05$）。见图 7 ～ 9。



注：与 0 μmol/L 白藜芦醇相比，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

Note: vs. 0 μmol/L resveratrol, *$P<0.05$, **$P<0.01$.

图 1 各浓度白藜芦醇对细胞活力影响

Figure 1 Effect of resveratrol at each concentration on cell viability

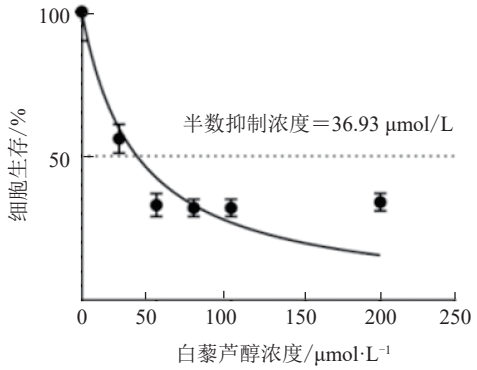
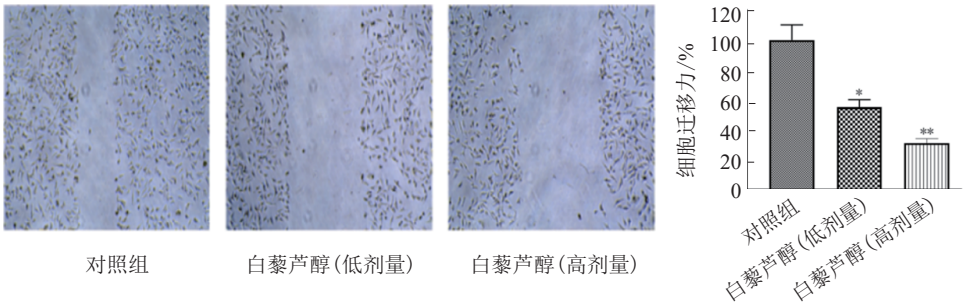


图 2 各浓度白藜芦醇对细胞生存率影响

Figure 2 Effects of various concentrations of resveratrol on cell survival rate

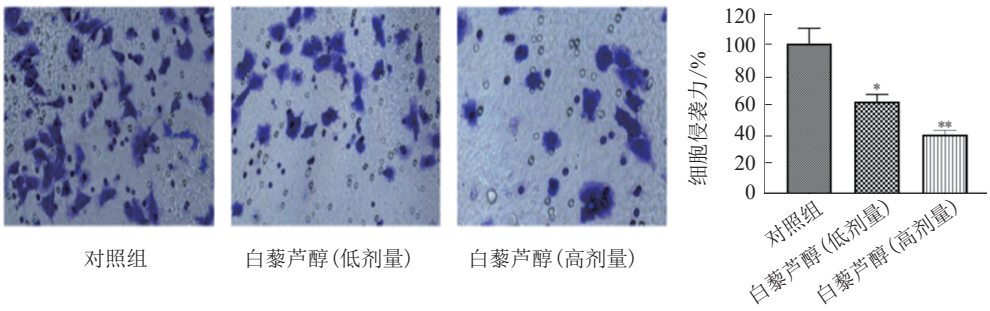


注：与对照组相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$。

Note: vs. control group, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

图 3　各组细胞迁移力

Figure 3　Migration forces of cells in each group

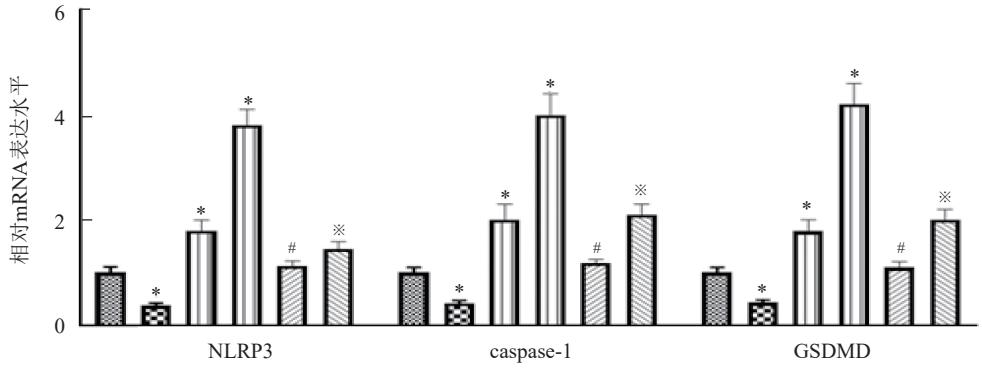


注：与对照组相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$。

Note: vs. control group, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

图 4　各组细胞侵袭力

Figure 4　Invasiveness of cells in each group



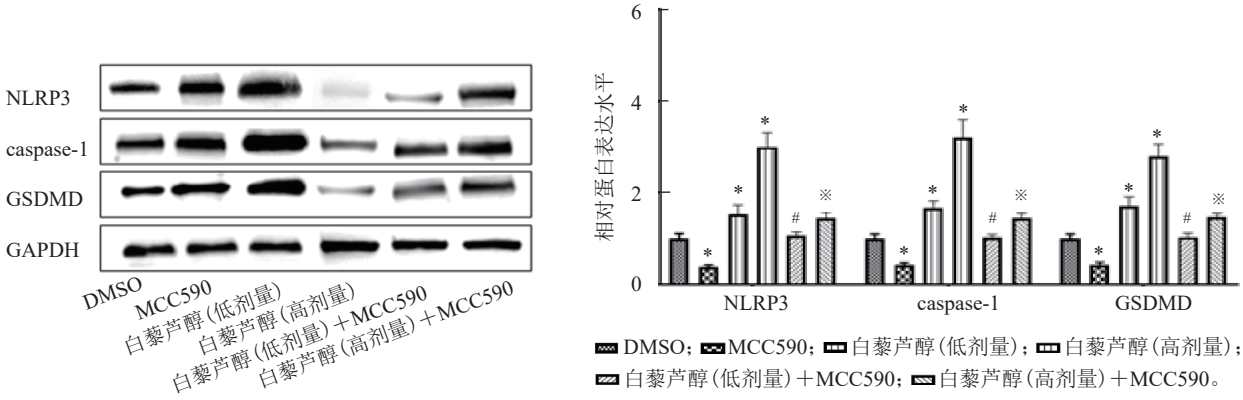
DMSO；MCC590；白藜芦醇(低剂量)；白藜芦醇(高剂量)；白藜芦醇(低剂量)＋MCC590；白藜芦醇(高剂量)＋MCC590。

注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）组相比，$^{\#}P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，$^{※}P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) group, $^{\#}P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, $^{※}P < 0.05$.

图 5　白藜芦醇对细胞 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 表达的影响

Figure 5　Effects of resveratrol on the mRNA expressions of NLRP3, caspase-1 and GSDMD in cells

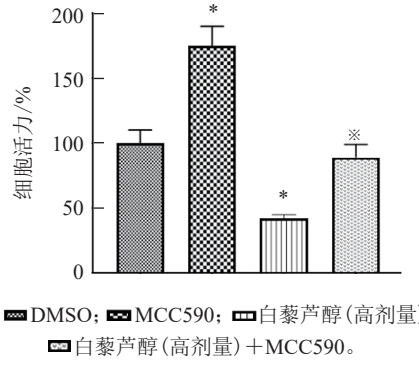


注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）组相比，$^{\#}P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，$^{※}P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) group, $^{\#}P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, $^{※}P < 0.05$.

图 6 白藜芦醇对细胞 NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 和蛋白表达的影响

Figure 6 Effects of resveratrol on the protein expressions of NLRP3, caspase-1 and GSDMD in cells

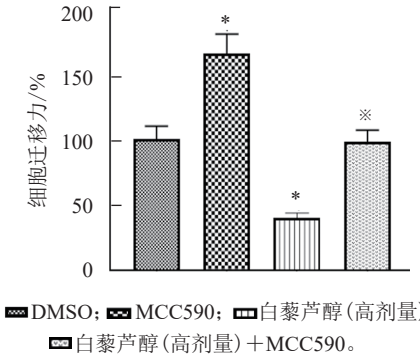


注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，$^{※}P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, $^{※}P < 0.05$.

图 7 白藜芦醇对细胞的活力影响

Figure 7 Effect of resveratrol on cell viability



注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，$^{※}P < 0.05$。

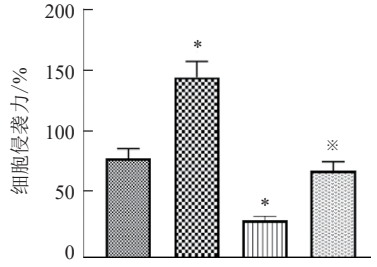
Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, $^{※}P < 0.05$.

图 8 白藜芦醇对细胞的迁移力影响

Figure 8 Effect of resveratrol on cell migration

2.4 白藜芦醇对细胞的氧化应激反应

与 DMSO 组相比，Mitotrmpo 组细胞中 ROS 含量、NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 以及蛋白表达降低，白藜芦醇高、低剂量组升高（$P < 0.05$）；Mitotrmpo 组 GSH 水平升高，白藜芦醇高、低剂量组降低（$P < 0.05$）。与白藜芦醇（低剂量）组相比，白藜芦醇低剂量＋ Mitotrmpo 组细胞中 ROS 含量、NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 以及蛋白表达降低，GSH 水平升高（$P < 0.05$）。与白藜芦醇（高剂量）组相比，白藜芦醇高剂量＋ Mitotrmpo 组细胞中 ROS 含量、NLRP3，caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 以及蛋白表达降低，



注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，※$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, ※$P < 0.05$.

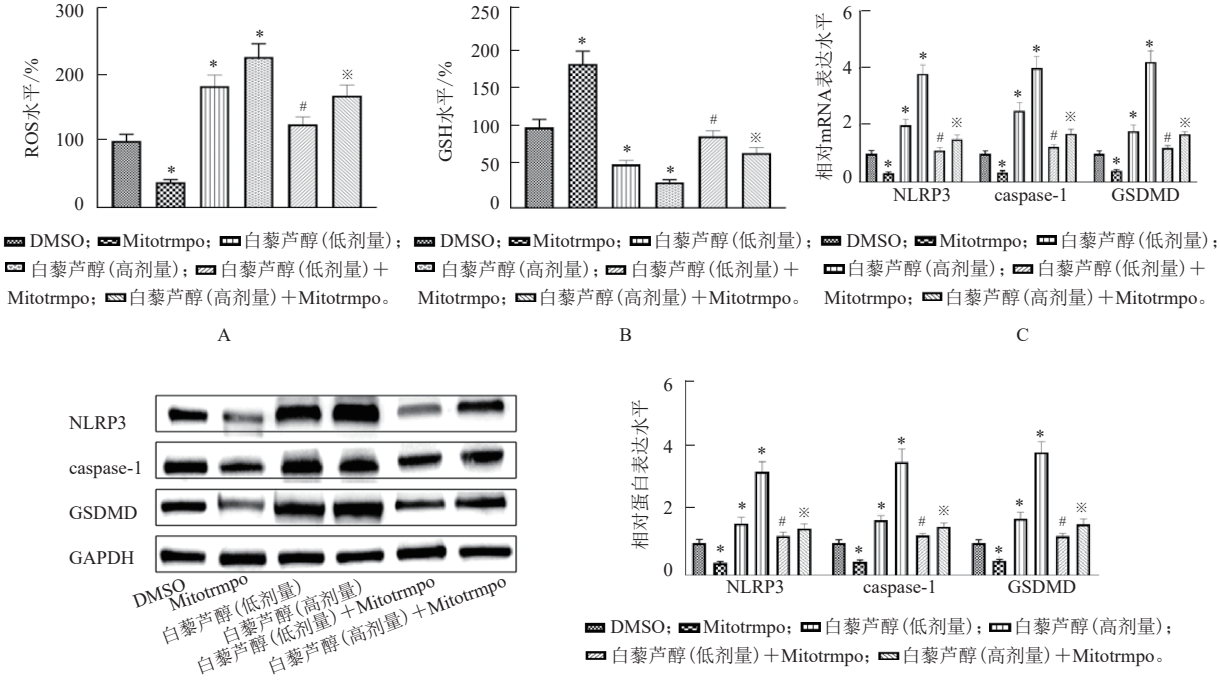
图 9 白藜芦醇对细胞的侵袭力影响

Figure 9 Effect of resveratrol on cell invasiveness

GSH 水平升高（$P < 0.05$）。见图 10。

2.5 白藜芦醇对 FUNDC1 介导的线粒体自噬的影响

经白藜芦醇处理后，TPC-1 细胞中 FUNDC1 mRNA 和蛋白表达水平呈剂量依赖性显著增加（$P < 0.05$），且高剂量组显著优于低剂量组（$P < 0.05$）；si-FUNDC1 处理减弱白藜芦醇处理对 TPC-1 细胞中 FUNDC1 mRNA 和蛋白表达水平的促进作用（$P < 0.05$）。见图 11、12。与 DMSO+si-NC 组相比，si-FUNDC1 处理抑制 TPC-1 细胞中线粒体自噬蛋白 parkin 和 pink1 的 mRNA 和蛋白表达水平，并促进 p62 的 mRNA 和蛋白表达水平（$P < 0.05$）；白藜芦醇处理则显著促进 TPC-1 细胞中线粒体自噬蛋白



A：不同剂量白藜芦醇对 TPC-1 细胞中 ROS 水平的影响，B：不同剂量白藜芦醇对 TPC-1 细胞中 GSH 水平的影响，C：NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 表达水平检测，D：NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达水平检测。

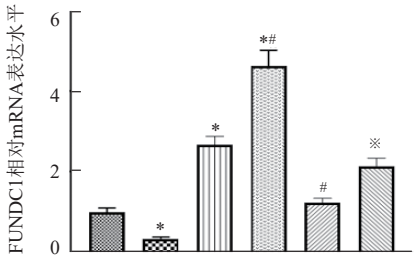
注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）组相比，#$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）组相比，※$P < 0.05$。

A: effects of different doses of resveratrol on ROS levels in TPC-1 cells, B: the effect of different doses of resveratrol on the level of GSH in TPC-1 cells, C: detection of mRNA expression levels of NLRP3, caspase-1 and GSDMD, D: detection of NLRP3, caspase-1 and GSDMD protein expression levels.

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) group, #$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) group, ※$P < 0.05$.

图 10 白藜芦醇对细胞的氧化应激反应

Figure 10 Oxidative stress response of resveratrol on cells



DMSO＋si-NC； DMSO＋si-FUNDC1；
白藜芦醇（低剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；
白藜芦醇（低剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1。

注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）组相比，#$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，※$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) group, #$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, ※$P < 0.05$.

图 11 白藜芦醇对 TPC-1 细胞中 FUNDC1 mRNA 表达的影响

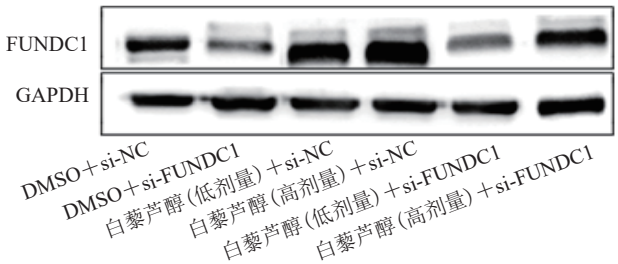
Figure 11 Effect of resveratrol on the expression of FUNDC1 mRNA in TPC-1 cells

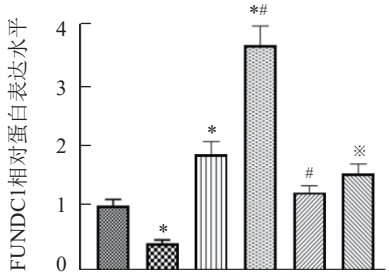
parkin 和 pink1 的 mRNA 和蛋白表达水平，并抑制 p62 的 mRNA 和蛋白表达水平，且高剂量组干预效果显著优于低剂量组（$P < 0.05$）。见图 13、14。si-FUNDC1 显著抑制 TPC-1 细胞的氧化应激和细胞焦亡（$P < 0.05$）；CQ 同样可抑制 TPC-1 细胞的氧化应激和细胞焦亡（$P < 0.05$）。见图 15 ～ 18。

3 讨论

近年来，研究[11]表明，白藜芦醇在多种恶性肿瘤中具有良好的抗炎、抗氧化和抗微生物活性等作用。其还可逆转由多种信号通路诱导的上皮间充质转化过程，对肿瘤细胞的迁移和侵袭发挥作用[12]。白藜芦醇可通过激活 RhoA/ROCK 信号通路抑制胶质母细胞瘤细胞的运动性和侵袭性[13]。白藜芦醇通过干扰肿瘤与基质之间的串扰来抑制人乳腺癌细胞的迁移、侵袭，进而抑制乳腺癌进展[14]。本研究显示白藜芦醇显著抑制 TC 细胞的迁移和侵袭，从而发挥抗肿瘤作用。

细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的细胞死亡形式，其特征为细胞不断增大直至细胞膜破裂，导致细胞内容物的释放，进而激活强烈的炎症反应[15]。细胞焦亡展现出显著的抗肿瘤潜力，通过诱导肿瘤细胞发生焦亡，可直接导致肿瘤细胞的死亡，从而抑制肿瘤的生长和扩散。然而，细胞焦亡并非总是对肿瘤治疗有利，过度的细胞焦亡可能导致持





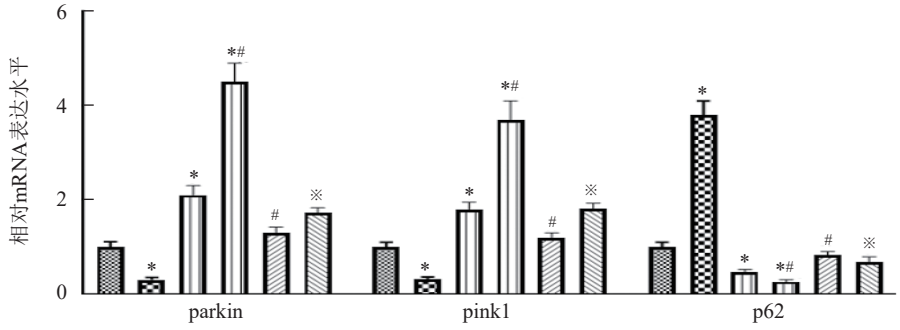
DMSO＋si-NC； DMSO＋si-FUNDC1；
白藜芦醇（低剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；
白藜芦醇（低剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1。

注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，※$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, ※$P < 0.05$.

图 12 白藜芦醇对 TPC-1 细胞中 FUNDC1 蛋白表达的影响

Figure 12 Effect of resveratrol on the expression of FUNDC1 protein in TPC-1 cells



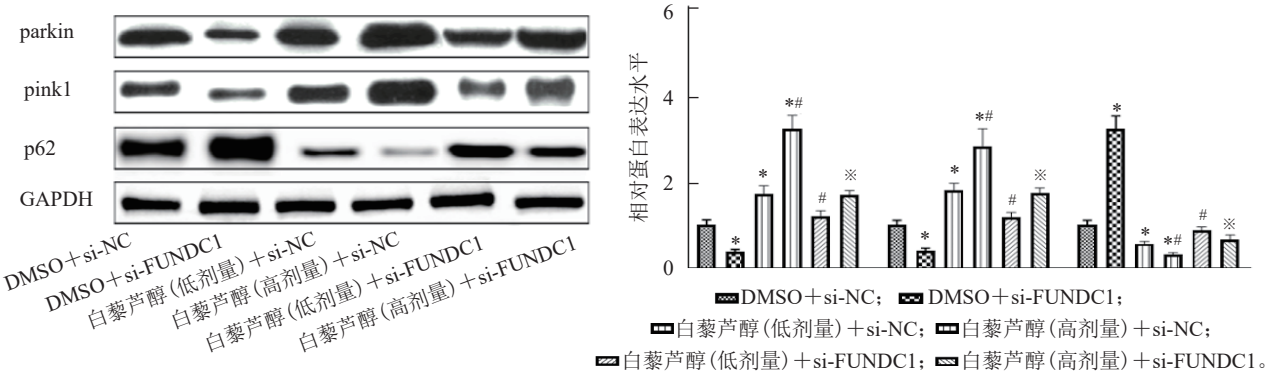
DMSO＋si-NC；DMSO＋si-FUNDC1；白藜芦醇（低剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；
白藜芦醇（低剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1。

注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$；
与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，※$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$;
vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, ※$P < 0.05$.

图 13 白藜芦醇对 TPC-1 细胞中自噬标志基因 mRNA 表达的影响

Figure 13 Effect of resveratrol on the mRNA expression of autophagy marker genes in TPC-1 cells



注：与 DMSO 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（低剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$；
与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，※$P < 0.05$。

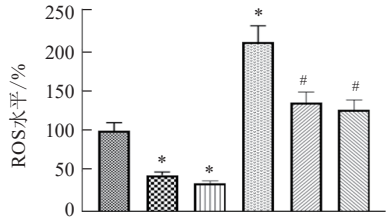
Note: vs. DMSO group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (low-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$;
vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, ※$P < 0.05$.

图 14 白藜芦醇对 TPC-1 细胞中自噬标志蛋白表达的影响

Figure 14 Effect of resveratrol on the expression of autophagy marker proteins in TPC-1 cells

续和过度的炎症反应，为肿瘤的发生和发展提供有利的微环境[16]。MARCH5 能通过调节线粒体自噬蛋白 FUNDC1 介导的细胞焦亡促进 TC 的进展[17]。白藜芦醇通过抑制细胞焦亡可缓解溃疡性结肠炎[18]。白藜芦醇下调肠癌细胞焦亡通路，从而抑制小鼠结肠癌的发生[9]。基于上述报道，推测白藜芦醇可能通过细胞焦亡途径调控 TC 细胞的生物学特征。与预期一致，本研究显示白藜芦醇通过促进细胞焦亡，抑制 TC 细胞的增殖、迁移和侵袭。

此外，本研究结果显示，白藜芦醇通过促进 FUNDC1 介导的线粒体自噬，促进 TPC-1 细胞焦亡。线粒体自噬作为一种高度选择性的自噬形式，是细



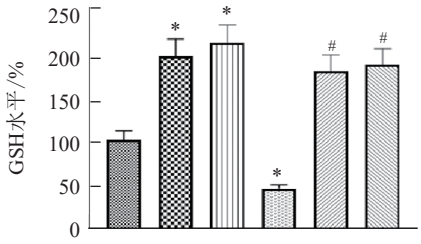
DMSO＋si-NC；DMSO＋si-FUNDC1；CQ＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋CQ。

注：与 DMSO ＋ si-NC 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO ＋ si-NC group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$.

图 15 各组 TPC-1 细胞中 ROS 水平的影响

Figure 15 Effect of ROS levels in TPC-1 cells in each group



DMSO＋si-NC；DMSO＋si-FUNDC1；CQ＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋CQ。

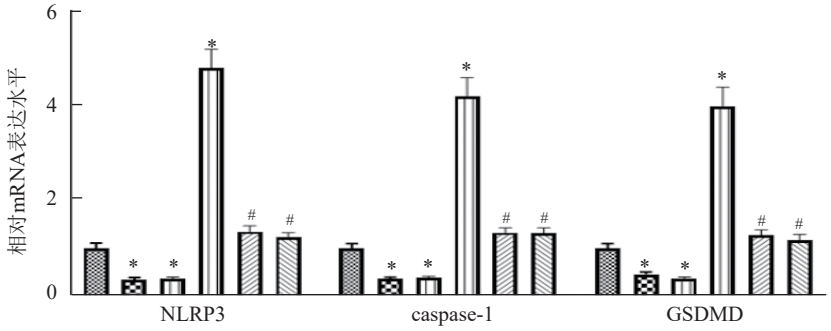
注：与 DMSO ＋ si-NC 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO ＋ si-NC group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$.

图 16 各组 TPC-1 细胞中 GSH 水平的影响

Figure 16 Effect of GSH levels in TPC-1 cells in each group

胞质量控制的重要机制，其核心功能在于识别并清除功能受损或冗余的线粒体，维持细胞内线粒体网络的稳态，这一机制有助于维持细胞内环境的稳定，防止受损线粒体释放有害物质，如 ROS 和细胞色素 C，从而避免细胞损伤和凋亡[19]。线粒体自噬涉及多种信号通路和关键分子的参与，如 PINK1/Parkin 通路、FUNDC1 通路等。在本研究中，白藜芦醇通过 FUNDC1 通路来介导的线粒体自噬。FUNDC1 是一种位于线粒体外膜的蛋白质，含有特定的结构域，通过与自噬体上的微管相关轻链 3 蛋白直接相互作用，参与线粒体自噬的过程[20]。有研究[21]表明，FUNDC1 在脓毒症引起的肝损伤中发挥重要作用，吸入氢气可通过提高 FUNDC1 介导的线粒体自噬水平来改善脓毒症小鼠的肝脏功能。此外，FUNDC1 介导的线粒体自噬抑制炎性体激活，从而抑制肝癌



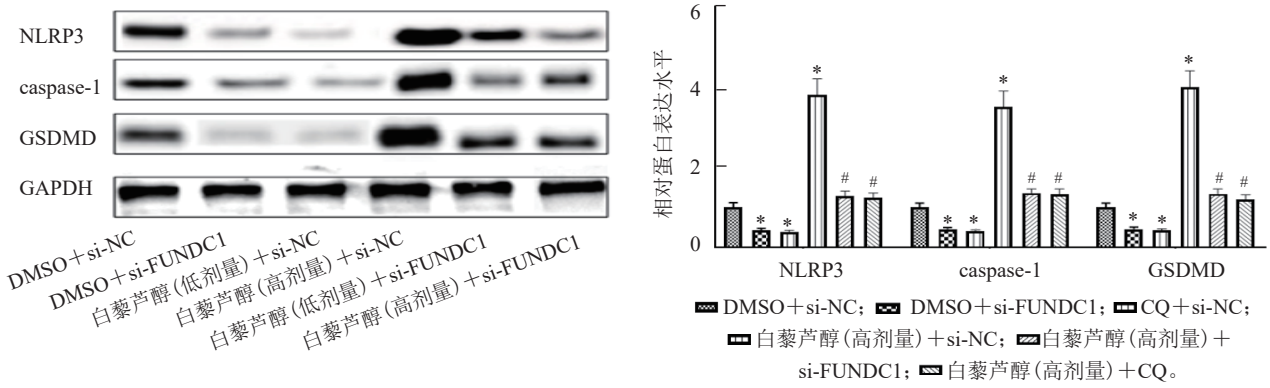
DMSO＋si-NC；DMSO＋si-FUNDC1；CQ＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-NC；白藜芦醇（高剂量）＋si-FUNDC1；白藜芦醇（高剂量）＋CQ。

注：与 DMSO ＋ si-NC 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO ＋ si-NC group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$.

图 17 TPC-1 细胞焦亡标志蛋白的 mRNA 表达量

Figure 17 mRNA expression levels of pyroptosis marker proteins in TPC-1 cells



注：与 DMSO ＋ si-NC 组相比，*$P < 0.05$；与白藜芦醇（高剂量）＋ si-NC 组相比，#$P < 0.05$。

Note: vs. DMSO ＋ si-NC group, *$P < 0.05$; vs. the resveratrol (high-dose) ＋ si-NC group, #$P < 0.05$.

图 18 TPC-1 细胞中焦亡标志蛋白的表达量

Figure 18 Expression levels of pyroptosis marker proteins in TPC-1 cells

发生[22]。这些研究为理解 FUNDC1 通路在疾病发生和发展中的作用提供新的视角和思路。

线粒体自噬和细胞死亡之间的串扰是由几个关键分子介导的，包括 BCL2 细胞死亡调节因子家族的成员及其相互作用蛋白，如 BNIP3 和 FUNDC1，以及其他线粒体自噬相关蛋白。BNIP3 和 FUNDC1，会破坏 BECN1 与抗凋亡 BCL2 家族之间的相互作用，从而促进线粒体自噬的正调节[23]。研究[24]表明，线粒体自噬去除焦亡引起的损伤线粒体是通过 NLRP3 和 CASP1 的相互作用蛋白对焦亡细胞死亡的一种补偿机制。GSDM 家族蛋白的表达是细胞焦亡激活的关键决定因素，据报道，ULK1 缺陷抑制线粒体自噬，导致受损线粒体的积累和 ROS 释放增加，从而进一步激活 NLRP3-caspase3/8 信号轴，介导 GSDM 的激活，进而诱导细胞焦亡[25]。以上研究进一步证实线粒体自噬通过激活 ROS/NLRP3 通路调节细胞焦亡。

4 结论

本研究证实了白藜芦醇抑制 TC 细胞恶性生物学行为的潜在机制，但仍存在一些不足之处，研究主要集中在体外细胞模型上，结果提示白藜芦醇通过调控 FUNDC1/ 线粒体自噬 / 细胞焦亡轴抑制 TC 细胞的恶性表型，而本研究仅限体外试验，缺乏动物模型验证和临床数据证明。因此，在未来研究中，将补充动物试验，并收集临床数据对该试验进行验证。综上所述，白藜芦醇抗甲状腺癌的作用机制是通过 FUNDC1/ 线粒体自噬 / 细胞焦亡信号轴发挥多重抗肿瘤效应，这些发现为白藜芦醇作为甲状腺癌辅助治疗药物的开发奠定了理论基础。

参考文献：

[1] YIN DT, LEI M, XU J, *et al*. The Chinese herb *Prunella vulgaris* promotes apoptosis in human well-differentiated thyroid carcinoma cells via the B-cell lymphoma-2/Bcl-2-associated X protein/caspase-3 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1309-1314.

[2] HAO Z, CUI H, LI Y, *et al*. Simultaneous occurrence of papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, and lymphoma: a case report[J]. Medicine(Baltimore), 2024, 103(33): e39363.

[3] MARÁČKOVÁ V, VOMÁČKOVÁ K, SKANDEROVÁ D, *et al*. Metastatic papillary thyroid carcinoma in the soft tissue of the breast in a male patient: a case report[J]. Oncol Lett, 2024, 29(2): 95.

[4] MUMINIY SN, HARHASH T, SONI A, *et al*. Radio frequency ablation of enlarged thyroid nodules: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(11): e73200.

[5] ZHANG S, MA M, ZHAO C, *et al*. A novel low-background nitroreductase fluorescent probe for real-time fluorescence imaging and surgical guidance of thyroid cancer resection[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 261: 116514.

[6] de OLIVEIRA MR, CHENET AL, DUARTE AR, *et al*. Molecular mechanisms underlying the anti-depressant effects of resveratrol: a review[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 4543-4559.

[7] ROSHANI M, JAFARI A, LOGHMAN A, *et al*. Applications of resveratrol in the treatment of gastrointestinal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113274.

[8] FENG CY, CAI CS, SHI XQ, *et al*. Resveratrol promotes mitophagy via the MALAT1/miR-143-3p/RRM2 axis and suppresses cancer progression in hepatocellular carcinoma[J]. J Integr Med, 2025, 23(1): 79-92.

[9] 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.

[10] SHIH A, DAVIS FB, LIN HY, *et al*. Resveratrol induces apoptosis in thyroid cancer cell lines via a MAPK- and p53-dependent mechanism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1223-1232.

[11] RAUF A, IMRAN M, BUTT MS, *et al*. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(9): 1428-1447.

[12] KIM CW, HWANG KA, CHOI KC. Anti-metastatic potential of resveratrol and its metabolites by the inhibition of epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of malignant cancer cells[J]. Phytomedicine, 2016, 23(14): 1787-1796.

[13] XIONG W, YIN A, MAO X, *et al*. Resveratrol suppresses human glioblastoma cell migration and invasion via activation of RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 484-490.

[14] SUH J, KIM DH, SURH YJ. Resveratrol suppresses migration, invasion and stemness of human breast cancer cells by interfering with tumor-stromal cross-talk[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 643: 62-71.

[15] HAO Y, WANG W, ZHANG L, *et al*. Pyroptosis in asthma: inflammatory phenotypes, immune and non-immune cells, and novel treatment approaches[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1452845.

[16] WEI X, XIE F, ZHOU X, *et al*. Role of pyroptosis in inflammation and cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(9): 971-992.

[17] TANG H, WANG J, JI G, *et al*. MARCH5 promotes the progression of thyroid cancer by regulating mitochondrial autophagy protein fundc1-mediated pyroptosis[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2025, 197(4): 2120-2132.

[18] ZHAO P, NING J, HUANG J, *et al*. Mechanism of resveratrol on LPS/ATP-induced pyroptosis and inflammatory response in HT29 cells[J]. Autoimmunity, 2024, 57(1): 2427094

[19] ZHOU Y, WU R, WANG X, *et al*. Activation of UQCRC2-dependent mitophagy by tetramethylpyrazine inhibits MLKL-mediated hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 301-316.

[20] LI K, XIA X, TONG Y. Multiple roles of mitochondrial autophagy receptor FUNDC1 in mitochondrial events and kidney disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1453365.

[21] PAN P, CHEN J, LIU X, *et al*. FUNDC1 regulates autophagy by inhibiting ROS-NLRP3 signaling to avoid apoptosis in the lung in a lipopolysaccharide-induced mouse model[J]. Shock, 2021, 56(5): 773-781.

[22] LI W, LI Y, SIRAJ S, *et al*. FUN14 domain-containing 1-mediated mitophagy suppresses hepatocarcinogenesis by inhibition of inflammasome activation in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 604-621.

[23] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, *et al*. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 401-414.

[24] GAO Y, DAI X, LI Y, *et al*. Role of Parkin-mediated mitophagy in the protective effect of polydatin in sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Transl Med. 2020, 18(1): 114.

[25] CHEN W, YANG KB, ZHANG YZ, *et al*. Synthetic lethality of combined ULK1 defection and p53 restoration induce pyroptosis by directly upregulating GSDME transcription and cleavage activation through ROS/NLRP3 signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res. 2024, 43(1): 248.

（编辑：沈佳婕）