

Renieramycin T 通过 Nrf2-STAT3 信号通路抑制 结直肠癌细胞的迁移和侵袭

张长悦¹ 梁敬² 陈瑞蛟²

(¹ 滨州医学院药学院, 烟台 264003; ² 济宁医学院医学影像与检验学院, 济宁 272067)

摘要 **目的** 本研究旨在探究 Renieramycin T (RT) 对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的作用, 并初步揭示其发挥抑制作用的分子机制。**方法** 利用 THP-1 细胞的上清液与 HCT116 细胞进行条件培养, 模拟肿瘤微环境。实验分组为对照组、THP-1 与 HCT116 细胞的共培养组 (CM 组)、CM+RT 20nM 组、CM+RT 80nM 组。用 RT 处理 HCT116 细胞, CCK-8 实验检测细胞活性变化。细胞划痕实验检测细胞迁移能力变化, Transwell 实验检测细胞侵袭能力变化, Western blotting 实验探索其分子机制。**结果** RT 能以浓度依赖性的方式抑制肿瘤微环境下的 HCT116 细胞的迁移和侵袭。细胞划痕实验表明, 与对照组相比, 在肿瘤微环境下 CM 组 HCT116 细胞迁移能力增强, 而添加 RT 处理后, CM+RT 20nM 组和 CM+RT 80nM 组 HCT116 细胞的迁移能力减弱 ($P < 0.05$); 在 Transwell 实验中也得到了相同的结果, 在肿瘤微环境下 HCT116 细胞侵袭的促进作用在 RT 处理后被部分减弱 ($P < 0.05$); Western blotting 结果显示, 在肿瘤微环境下 STAT3、p-STAT3 和 Nrf2 蛋白水平的表达明显增加, 而 RT 可部分抑制 STAT3、p-STAT3 和 Nrf2 蛋白的表达, RT 可抑制磷酸化 STAT3 和 Nrf2 的表达 ($P < 0.05$)。**结论** RT 可通过调控 Nrf2-STAT3 信号通路抑制 CRC 细胞迁移和侵袭, 可能成为治疗转移性 CRC 的潜在新型药物。

关键词 Renieramycin T; 结直肠癌; 肿瘤迁移与侵袭; p-STAT3; Nrf2

中图分类号: R96 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2025)04-097-07

Renieramycin T inhibition of CRC cell migration and invasion via Nrf2-STAT3 signaling pathway

ZHANG Changyue¹, LIANG Jing², CHEN Ruijiao²

(¹ School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China;

² School of Medical Imaging and Laboratory, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To investigate the anti-colorectal cancer activity of RT and to reveal the molecular mechanism by which it exerts its inhibitory effect. **Methods** A tumor microenvironment was simulated by co-culture of supernatants of THP-1 cells with HCT116 cells. The experimental groups were control group, co-culture (CM) of THP-1 and HCT116 cells, CM+RT20nM, CM+RT80nM. The HCT116 cells were then treated with RT. CCK-8 assay was used to detect the changes in cell activity, cell migration was detected by cell scratch assay, cell invasion was detected by Trans-well assay, and the molecular mechanism was verified by Western blotting. **Results** RT inhibited the migration and invasion of HCT116 cells in the tumour microenvironment in a concentration-dependent manner. The cell scratch assay showed that the migration ability of HCT116 in the CM group was enhanced in the tumour microenvironment compared with the control group, while it was weakened by the addition of RT treatment ($P < 0.0001$); the same results were obtained in the Transwell assay, which showed that the promotion of HCT116 invasion in the tumour microenvironment

was partially attenuated by RT treatment ($P < 0.05$); furthermore, Western blotting results showed that the expression of STAT3, p-STAT3 and Nrf2 protein levels were obvious in the tumour microenvironment, while RT treatment partially inhibited the expression of STAT3, p-STAT3 and Nrf2 proteins, and RT inhibited the expression of phosphorylated STAT3 and Nrf2 ($P < 0.05$). **Conclusion** RT inhibits CRC cell metastasis through Nrf2-STAT3 signaling. This may be a novel drug for the treatment of metastatic colon cancer.

Keywords: RT; Colorectal cancer; Cell migration and invasion; p-STAT3; Nrf2

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大高发恶性肿瘤, 其死亡率亦高居癌症相关死亡第三位^[1]。据 2021 年统计数据, 全球新增 CRC 病例超 190 万, 死亡病例达 93.5 万, 分别占癌症总发病及死亡人数的 10%^[2]。值得注意的是, 约 90% 的 CRC 患者死亡与转移直接相关——转移不仅是 CRC 恶性进展的核心特征, 更是当前临床治疗的主要瓶颈。因此, 系统解析 CRC 转移的关键分子机制并筛选可干预的分子靶点, 已成为突破治疗困境的迫切需求。

肿瘤转移是导致癌症患者死亡的首要原因, 约占肿瘤相关死亡的 90%^[3]。作为恶性肿瘤治疗的核心挑战之一, 靶向肿瘤迁移与侵袭的干预策略已成为突破预后瓶颈的研究焦点^[4]。其中, 信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 作为关键调控枢纽, 可通过持续激活介导肿瘤细胞增殖、侵袭及转移, 尤其 CRC 中, STAT3 的异常活化与临床分期及耐药性显著相关, 使其成为极具潜力的治疗靶标^[5-6]。STAT3 作为驱动肿瘤恶性进展的核心转录因子, 其靶向治疗策略已从基础研究快速迈向临床转化。目前针对 STAT3 通路的干预手段主要包括: 阻断 IL-6/JAK 等上游信号介导的 STAT3 异常激活; 抑制 STAT3 蛋白二聚化或 DNA 结合能力; 降解 STAT3 mRNA 或蛋白稳定性^[7]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是细胞氧化应激应答的核心调控因子, 通过激活抗氧化反应元件 (ARE) 驱动的基因表达 (如 HO-1、NQO1) 维持氧化还原稳态^[8-10]。多项研究表明, 各种癌症中, Nrf2 信号通路的结构性激活会促进癌细胞的生长和增殖, 阻止细胞凋亡, 增强癌症干细胞的自我更新, 更重要的是, 会增强癌细胞的化疗耐药性和放射耐药性^[11-13]。因此, 阻断 Nrf2 信号通路也是一种很有前途的癌症治疗方法, 特别是对于 Nrf2 水平升高的癌症。据报道, Nrf2 和 STAT3 之间可能存在串扰, 导致 STAT3 的表达减少, Nrf2 的转录活性降低, 以及其靶基因的表达降低^[14]。

自 1970 年代双四氢异喹啉生物碱被发现以来, 其独特的化学结构、强效生物活性及作用机制持续吸引学界关注。其中, Et743 (Trabectedin/Yondelis®) 作为首个获批的抗癌代表药物 (适应证涵盖耐药性软组织肉瘤及卵巢癌), 已在欧洲等地临床应用, 印证了该类化合物的抗癌潜力。基于此, 我们团队前期设计合成了新型双四氢异喹啉生物碱 Renieramycin T (RT), 并发现其可显著抑制小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞的迁移与侵袭 (浓度依赖性效应), 且对多种肿瘤细胞展现出强细胞毒性^[15-17]。然而, RT 是否通过相似机制调控 CRC 细胞的转移行为仍属未知, 这一科学盲点或为揭示 CRC 转移机制提供全新突破口。

本研究聚焦新型双四氢异喹啉生物碱 RT, 旨在阐明其对 CRC 细胞迁移与侵袭的抑制作用及分子机制, 以填补 RT 在转移性 CRC 研究中的空白, 为开发靶向转移微环境的治疗策略提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

RT 由我们课题组自主合成^[17]; HCT116 细胞 (北纳生物, 北京, BNCC287750); BSA (碧云天生物技术股份有限公司, 上海, ST023-200g); 脱脂奶粉 (碧云天生物技术股份有限公司, 上海, P0216-300g); CCK-8 细胞活性试剂盒 (同仁化学研究所, 日本, CK04); 结晶紫染色液 (凯基生物技术股份有限公司, 南京, KGE1202-100); DMEM (BI 公司, 以色列, C3103-0500); PBS (BI 公司, 以色列, C3581-0500); 血清 (BI 公司, 以色列, C04001-050X10); 双抗 (Gibco 公司, 美国, UB89609); Trypsin (Gibco 公司, 美国, 25300054); 细胞划痕插件 (Ibidi 公司, 德国, 80469); ECL 显影液 (万类生物科技有限公司, 沈阳, WLA006a); 转膜缓冲液 (10×) (雅酶生物医药科技有限公司, 上海, PS109S); TBST (10×) (雅酶生物医药科技有限公司, 上海, PS103S); WB 电泳液 (壹生命, 北京, MOPS001), 预制胶 4% ~

12% (壹生命, 北京, Gel41215); STAT3、p-STAT3、Nrf2 (武汉三鹰生物技术有限公司, 武汉, 10253-2-AP; 80199-2-RR; 16396-1-AP)。

Cytation 5 多功能酶标仪 (Berton 公司, 美国); 光学显微镜 (尼康, 日本); 37 °C, 5% CO₂ 培养箱 (Thermo SCIENTIFI, 美国); 蛋白成像仪 (Tanon, 上海)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将 HCT116 细胞置于培养基 (DMEM+10%FBS+1%PS) 中, 放置于 37°C, 5%CO₂ 培养箱中培养适宜时间, 定期观察细胞生长的状态和密度。在培养过程中, HCT116 细胞需要进行传代操作。取出 6cm 培养皿, 显微镜下观察细胞状态和密度, 确认细胞密度达到 70%~80% 时进行传代, 一般按照 1:4~1:2 的比例传代。细胞洗涤, 吸出旧培养基, 加入适量 PBS 轻轻摇晃后吸出, 以去除残留血清。细胞消化, 加入适量胰酶, 轻轻摇晃确保覆盖细胞层, 37 °C 孵育 20 s 左右, 迅速向培养皿中加入含有血清的培养基, 终止消化。一般按照消化液与培养基 1:2 的体积比加入培养基。然后进行吹打细胞, 使细胞完全脱落下来, 并形成均匀的单细胞悬液。根据实验需求和细胞生长情况, 将细胞悬液分装入新的培养皿中。将分装好细胞的培养皿放入 37°C, 5%CO₂ 的细胞培养箱中培养, 注意将培养皿轻轻放置, 避免晃动使细胞分布不均。实验分组为对照组 (HCT116 细胞培养于培养基中, 空白对照)、THP-1 与 HCT116 细胞的共培养组 (CM 组)、CM+RT 20nM 组 (共培养体系基础上添加 20nM RT) 和 CM+RT 80nM 组 (共培养体系基础上添加 80nM RT)。

1.2.2 细胞活性检测 采用 RT 处理贴壁的 HCT116 细胞, 继续放于恒温培养箱中培养。待细胞密度为 40% 左右时加入待测化合物孵育 48h 后, 弃掉培养基, 加入 CCK-8 检测试剂, 在避光条件下每孔加入 7μL CCK-8, 置于 37°C, 5%CO₂ 恒温孵育箱内 20~40min, 随后利用波长为 450nm 的酶标仪检测细胞的吸光度。此实验重复 3 次。

1.2.3 细胞迁移实验 在 12 孔板上插入细胞迁移插件, 在 THP-1 细胞上清液诱导的 HCT116 细胞模拟肿瘤微环境下, 在每个小孔中接种密度为 30% 左右的细胞。当细胞生长到密度为 80% 时, 此时插件周围都长满, 这时拔除插件会形成一个 500μm 的宽度并在显微镜 (尼康, 日本) 下观察、拍

摄并保存 T0 时刻的图像。随后, 加入 RT 置于 37°C, 5%CO₂ 的培养箱 24h, 经过 24h 的药物处理后, 再次观察、拍摄和保存 24h 的图像。利用 Image J (V. 1. 8. 0. 112) 软件对细胞划痕实验结果进行定量分析。此实验重复 3 次。

1.2.4 Transwell 实验 用不完全培养基稀释 Matrigel 至浓度 9~12μg/ml, 垂直加入 Transwell 小室中, 使其均匀平铺在底部, 注意均匀铺胶, 不要产生气泡。随后置于 37°C 孵育 1~3h。加入 100μL 不含血清的培养基, 放置于 37°C 培养箱孵育 30min, 进行水化。用 200μL 的无血清培养基混合 20 和 80nM 的 RT。然后, 在下层培养室内加入 500μL 含有 10% 胎牛血清和 1%PS 的细胞培养基, 在 THP-1 细胞上清液诱导的 HCT116 细胞模拟肿瘤微环境下, 接种 1.5×10⁴ 的细胞密度与 Transwell 上室。扩散后, 将细胞置于培养箱中 24h, 用结晶紫染色。最后, 用倒置显微镜 (尼康, 日本) 拍照。此实验重复 3 次。

1.2.5 Western blotting 实验 使用细胞裂解液 lysis buffer 裂解 RT 处理的 THP-1 细胞上清液诱导的 HCT116 细胞模拟肿瘤微环境的细胞模型提取蛋白。蛋白提取物经 SDS-PAGE 电泳, 进行分离, 然后将胶上的蛋白转移至 PVDF 膜。用 5% 脱脂奶粉封闭 1h 后, 然后将 PVDF 膜分别与以下一抗: 兔抗 STAT3 抗体 (1:2000)、兔抗 p-STAT3 (1:1000) 和兔抗 Nrf2 (1:1000) 进行孵育。一抗孵育完成后, 用 TBST 洗 3 次, 在室温条件下将洗过的膜与 HRP-偶联的兔二抗孵育 1h。然后使用 ECL 显影液进行显影。此实验重复 3 次。

1.3 统计学方法

统计分析采用 Graphpad prism 软件。两组间的差异采用双尾 *t* 检验进行分析。3 组及以上采用 ANOVA 单因素方差分析, LSD 事后多重比较评估其显著性, *P*<0.05 为差异显著。

2 结果

2.1 RT 对 HCT116 细胞的抑制效果

RT 对 HCT116 细胞具有较高的敏感性, 并且其细胞活力受到显著抑制。通过定量计算得知 RT 对 HCT116 细胞的 IC₅₀ 为 0.1μM。见图 1。

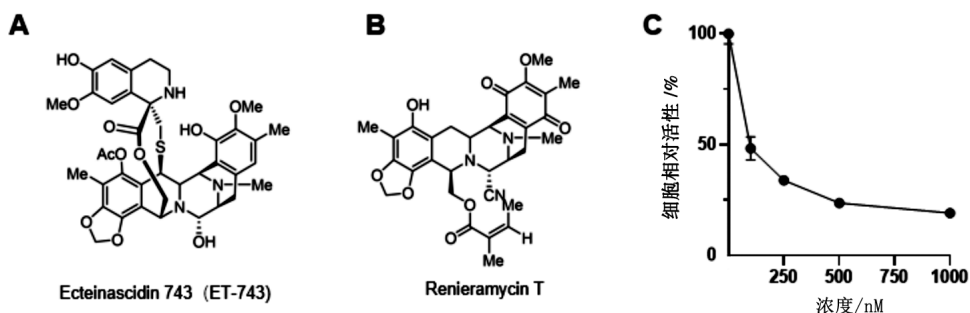
2.2 RT 对 HCT116 细胞迁移和侵袭的影响

通过划痕实验检测发现, 与对照组相比, 肿瘤微环境下 CM 组 HCT116 细胞的迁移能力显著增

强(迁移率增加了约 30%),而 RT 处理显著减弱了 CM+RT 20nM 组和 CM+RT 80nM 组 HCT116 细胞的迁移能力($F=1712, P<0.001$)。在 20nM RT 处理下,细胞迁移率降低了约 30%,而在 80nM RT 处理下,迁移率进一步降低至约 20%(图 2A 和 2B)。此外,侵袭实验结果显示,肿瘤微环境显著促进了 HCT116 细胞的侵袭能力,而 RT 处理部分逆转了这一促进作用($F=119.3, P<0.001$)。经 20nM RT 处理,细胞侵袭率降低了约 40%,而经 80nM RT 处理,细胞侵袭率进一步降低至 30%左右(图 2C 和 2D)。

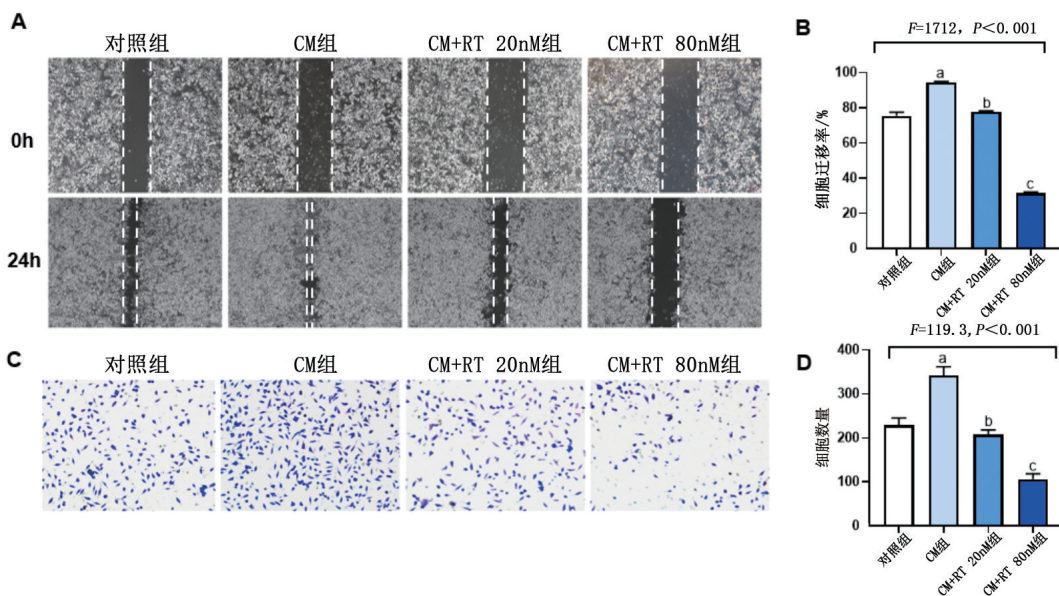
2.3 RT 抑制 HCT116 细胞迁移和侵袭机制

Western blotting 结果表明在肿瘤微环境下, STAT3、p-STAT3 和 Nrf2 的蛋白表达水平显著升高,表明肿瘤微环境促进了这些蛋白的表达。然而,RT 处理能够部分抑制 STAT3、p-STAT3 和 Nrf2 的表达。RT 对 STAT3 的抑制作用具有显著性($F=20.27, P<0.001$),对 p-STAT3 的抑制作用更为显著($F=23.01, P<0.001$),同时对 Nrf2 的表达也表现出显著的抑制效果($F=9.550, P<0.05$)(图 3A~3D)。此外,RT 显著抑制了 HCT116 细胞中 STAT3 的磷酸化,并下调了 Nrf2 的表达。



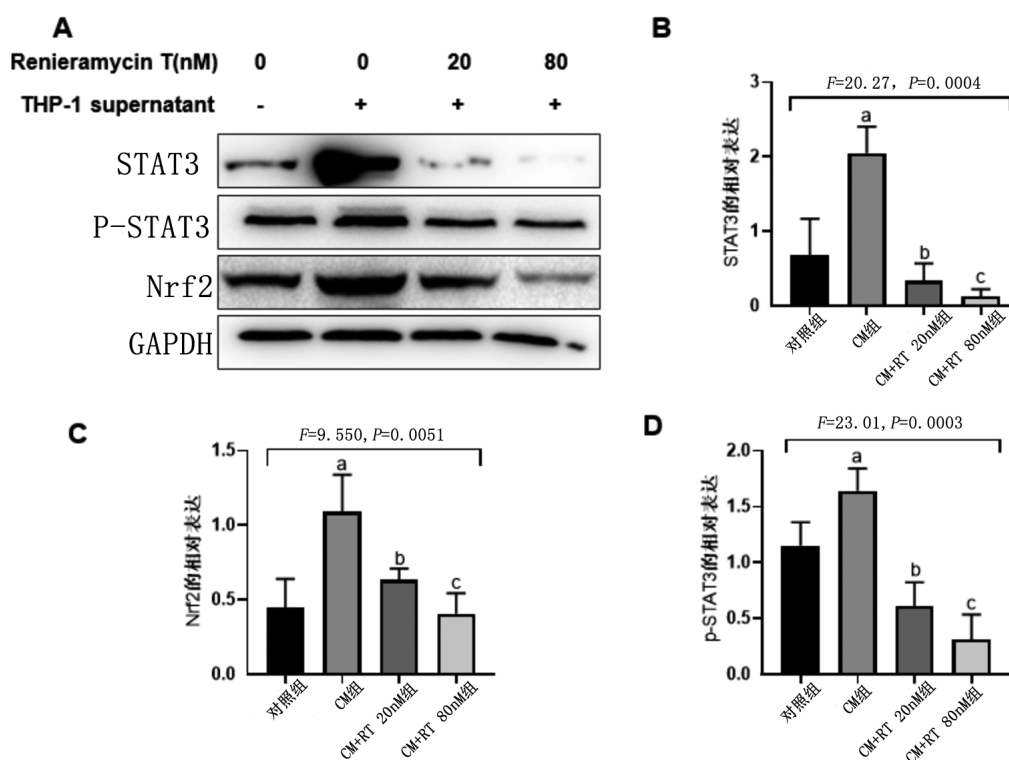
注:A. ET-743 结构式;B. RT 化学结构式;C. HCT116 细胞的细胞活性随 RT 浓度的变化曲线。

图 1 ET743 及其 RT 的化学而结构式及 RT 对 HCT116 细胞的抑制活性



注:A. 不同浓度 RT 对 HCT116 细胞迁移速率的影响,显微镜下照片;B. HCT116 细胞伤口愈合面积统计数据,与对照组相比,^a $P<0.05$;与 CM 组相比,^b $P<0.05$;与 CM+RT 20nM 组相比,^c $P<0.05$;C. 不同浓度 RT 对 HCT116 细胞侵袭的影响,显微镜下照片;D. HCT116 被入侵细胞数量的统计数据,与对照组相比,^a $P<0.05$;与 CM 组相比,^b $P<0.05$;与 CM+RT 20nM 组相比,^c $P<0.05$ 。

图 2 RT 对 HCT116 细胞迁移和侵袭的影响



注:A.采用Western blotting检测STAT3、p-STAT3和Nrf2蛋白的表达;B.分析HCT116细胞中STAT3蛋白的相对表达水平,与对照组相比,^a $P < 0.05$;与CM组相比,^b $P < 0.05$;与CM+RT 20nM组相比,^c $P < 0.05$;C.分析HCT116细胞中Nrf2蛋白的相对表达水平,与对照组相比,^a $P < 0.05$;与CM组相比,^b $P < 0.05$;与CM+RT 20nM组相比,^c $P < 0.05$;D.分析HCT116细胞中p-STAT3蛋白的相对表达水平,与对照组相比,^a $P < 0.05$;与CM组相比,^b $P < 0.05$;与CM+RT 20nM组相比,^c $P < 0.05$ 。

图3 Western blotting验证RT抑制HCT116细胞的迁移和侵袭的机制

2.4 RT抑制结肠癌迁移和侵袭的通路图

基于以上研究结果,我们提出了以下模型,见图4。此外,我们发现RT对HCT116细胞的迁移和侵袭具有明显的抑制作用。对其潜在机制的探索表明,RT减弱了STAT3的磷酸化,并下调了Nrf2的表达。

3 讨论

在全球每年所有癌症和与癌症相关的死亡病例中,CRC约占10%^[18]。转移是癌症的特征之一,占癌症患者死亡率的90%以上^[19]。转移是一种全身性疾病,需要系统的治疗方法;筛查、化疗、靶向治疗和免疫治疗是预防和治疗转移性CRC的主要方法^[20]。发现早期诊断的新靶点,了解其分子机制,制定靶向治疗策略,是推动转移性CRC精准治疗的重要基础。

RT是一种天然的海藻衍生的四氢异喹啉生物碱,其独特的化学结构使其能够靶向调控肿瘤微环

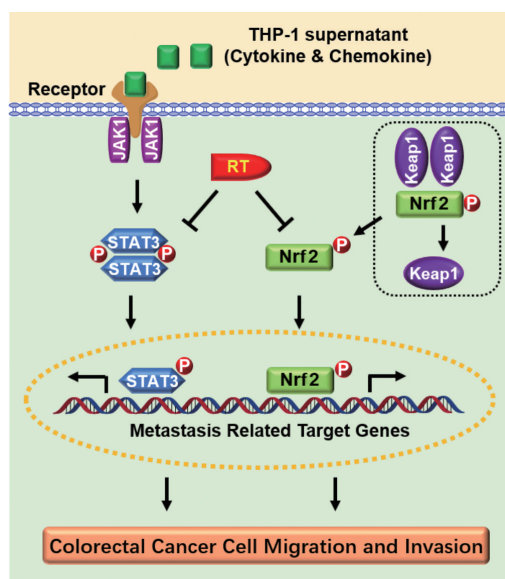


图4 RT抑制HCT116细胞迁移和侵袭模型

境中的关键信号节点^[21-23]。本研究RT能够以浓度依赖性的方式抑制THP-1细胞上清诱导的

HCT116 细胞的迁移和侵袭。此外,Western blotting 结果显示,RT 可抑制 STAT3 的磷酸化和 Nrf2 的表达。RT 减弱了 STAT3 的磷酸化并下调了 Nrf2 的表达,来抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。未来需深入解析靶点间的分子交互,并推进转化研究以验证其临床应用价值。

RT 可能通过多种机制抑制 CRC 细胞的迁移和侵袭。本研究表明 RT 通过调控 Nrf2-STAT3 信号通路来抑制肿瘤细胞的转移。Nrf2 是一种转录因子,参与调控抗氧化反应和细胞保护机制。已有研究表明,Nrf2 在多种癌症中高表达,并通过促进肿瘤细胞的存活和转移来发挥促癌作用。STAT3 则是一种关键的信号分子,参与调控细胞增殖、存活、迁移和侵袭。Nrf2 和 STAT3 之间存在复杂的相互作用,Nrf2 通过调控 STAT3 的活性来影响肿瘤细胞的转移。RT 通过抑制 Nrf2 的活性,进而抑制 STAT3 的磷酸化和核转位,从而抑制 STAT3 介导的下游基因表达,如基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子(VEGF)等,这些基因在肿瘤细胞的迁移和侵袭中起关键作用。RT 还可能通过抑制 EMT 过程来抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。EMT 是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要过程,Nrf2-STAT3 信号通路在 EMT 过程中起重要作用。Nrf2-STAT3 信号通路在 CRC 转移中起重要作用。Nrf2 通过调控抗氧化反应和细胞保护机制,促进肿瘤细胞的存活和转移。STAT3 则通过调控细胞增殖、存活、迁移和侵袭,促进肿瘤细胞的转移。Nrf2 可以通过调控 STAT3 的活性来影响肿瘤细胞的转移。

Nrf2-STAT3 信号通路与其他信号通路之间存在复杂的相互关系。例如,Nrf2 可以通过调控 PI3K/AKT 信号通路来影响肿瘤细胞的存活和转移。PI3K/AKT 信号通路在肿瘤细胞的存活、增殖和转移中起重要作用,Nrf2 可以通过调控 PI3K/AKT 信号通路来影响肿瘤细胞的存活和转移。Nrf2 还可以通过调控 NF- κ B 信号通路来影响肿瘤细胞的炎症反应和转移。NF- κ B 信号通路在肿瘤细胞的炎症反应和转移中起重要作用,Nrf2 可以通过调控 NF- κ B 信号通路来影响肿瘤细胞的炎症反应和转移。STAT3 通过上调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2、Bcl-xL 和 Mcl-1)的表达,抑制肿瘤细胞凋亡,增强其存活能力,从而促进转移。STAT3 通过调控肿瘤微环境中的免疫细胞(如肿瘤相关巨噬细胞 TAMs

和调节性 T 细胞 Tregs)和炎症因子(如 IL-6、IL-10),促进免疫逃逸和肿瘤转移。

与其他 RT 的类似化合物相比,RT 可能具有更高的选择性和更低的毒性。RT 可能通过特异性地抑制 Nrf2-STAT3 信号通路来抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,而不影响正常细胞的存活和功能。此外,RT 可能具有更好的药代动力学特性,如更高的生物利用度和更长的半衰期,从而提高其治疗效果。

总之,本研究探究了 RT 在 CRC 中的抗肿瘤作用,尤其是探讨了 RT 对 CRC 细胞迁移和侵袭方面的作用,并初步揭示了其通过抑制 Nrf2-STAT3 抑制 CRC 转移的分子机制。该研究为 CRC 尤其是转移性 CRC 的治疗提供新的思路及依据。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Omede M,Itam-Eyo A,Park A,et al. Epidemiology, natural history and treatment of IBD in africa;a scoping review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2025;S1542-3565(25)00197-1. DOI:10.1016/j.cgh.2024.12.036.
- [2] Larson H,Simas C,Horton R. The emotional determinants of health;the lancet-london school of hygiene & tropical medicine commission[J]. Lancet,2020,395(10226):768-769. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30050-7.
- [3] Maiques O,Sallan MC,Laddach R,et al. Matrix mechano-sensing at the invasive front induces a cytoskeletal and transcriptional memory supporting metastasis[J]. Nat Commun,2025,16(1):1394. DOI:10.1038/s41467-025-56299-7.
- [4] Liang Y,Kong D,Zhang Y,et al. Curcumin inhibits the viability, migration and invasion of papillary thyroid cancer cells by regulating the miR-301a-3p/STAT3 axis[J]. Exp Ther Med,2021,22(2):875. DOI:10.3892/etm.2021.10307.
- [5] Burdelya L,Kujawski M,Niu G,et al. Stat3 activity in melanoma cells affects migration of immune effector cells and nitric oxide-mediated antitumor effects[J]. J Immunol,2005,174(7):3925-3931. DOI:10.4049/jimmunol.174.7.3925.
- [6] Attarha S, Roy A, Westermarck B, et al. Mast cells modulate proliferation, migration and stemness of glioma cells through downregulation of GSK3 β expression and inhibition of STAT3 activation[J]. Cell Signal,2017,37:81-92. DOI:10.1016/j.cellsig.2017.06.004.
- [7] Johnson DE,O'Keefe RA,Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2018,15(4):234-248. DOI:10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [8] Hybertson BM,Gao B,Bose SK,et al. Oxidative stress in health and disease;the therapeutic potential of Nrf2 activation[J]. Mol Aspects Med,2011,32(4-6):234-246. DOI:10.1016/j.mam.

2011. 10. 006.
- [9] Kerins MJ, Ooi A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (17) : 1756-1773. DOI:10. 1089/ars. 2017. 7176.
- [10] Mallard AR, Spathis JG, Coombes JS. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160 : 471-479. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2020. 08. 024.
- [11] Deshmukh P, Unni S, Krishnappa G, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases [J]. *Biophys Rev*, 2017, 9 (1) : 41-56. DOI: 10. 1007/s12551-016-0244-4.
- [12] Kitamura H, Motohashi H. NRF2 addiction in cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109 (4) : 900-911. DOI: 10. 1111/cas. 13537.
- [13] Meng C, Zhan J, Chen D, et al. The deubiquitinase USP11 regulates cell proliferation and ferroptotic cell death via stabilization of NRF2 USP11 deubiquitinates and stabilizes NRF2 [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (9) : 1706-1720. DOI: 10. 1038/s41388-021-01660-5.
- [14] Son YO, Pratheeshkumar P, Divya SP, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 enhances carcinogenesis by suppressing apoptosis and promoting autophagy in nickel-transformed cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (20) : 8315-8330. DOI: 10. 1074/jbc. M116. 773986.
- [15] Jia J, Chen R, Jia Y, et al. Convergent formal synthesis of ecteinascidin 743 [J]. *J Org Chem*, 2019, 84 (21) : 13696-13706. DOI: 10. 1021/acs. joc. 9b01778.
- [16] Xia Y, Chen R, Lu G, et al. Natural phytochemicals in bladder cancer prevention and therapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 652033. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 652033.
- [17] Jia J, Chen R, Liu H, et al. Asymmetric synthesis of (-)-renieramycin T [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14 (30) : 7334-7344. DOI: 10. 1039/c6ob01064d.
- [18] Huang Y, Huang H, Wei T, et al. Disparities, trends, and predictions to 2040 in gastrointestinal cancer incidence, mortality in the united states [J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119 (4) : 567-578. DOI: 10. 14309/ajg. 0000000000003198.
- [19] Paragomi P, Zhang Z, Abe SK, et al. Body mass index and risk of colorectal cancer incidence and mortality in asia [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7 (8) : e2429494. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2024. 29494.
- [20] Pan QZ, Zhao JJ, Liu L, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1) : 79. DOI: 10. 1038/s41392-024-01788-2.
- [21] Jiang H, Fan D, Zhou G, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (LY294002) induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma in vitro and in vivo [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29 (1) : 34. DOI: 10. 1186/1756-9966-29-34.
- [22] Suksamai D, Racha S, Sriratanasak N, et al. 5-O-(N-Boc-l-Alanine)-renieramycin T induces cancer stem cell apoptosis via targeting kt signaling [J]. *Mar Drugs*, 2022, 20 (4) : 235. DOI: 10. 3390/md20040235.
- [23] Petsri K, Chamni S, Suwanborirux K, et al. Renieramycin T induces lung cancer cell apoptosis by targeting mcl-1 degradation: a new insight in the mechanism of action [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17 (5) : 301. DOI: 10. 3390/md17050301.

(收稿日期 2025-01-22)

(本文编辑: 石俊强)