

神奇的白藜蘆醇

小葡萄裡的大發現 可防癌、抗癌及抗癌轉移



文／胸腔內科 主治醫師 余養豪

癌症最令人害怕的就是癌轉移。停留在原發部位的癌症通常不會造成病人死亡，然而一旦癌細胞轉移出去，不斷蔓延到其他組織或器官，終將導致病人逐漸邁向死亡。但是，為什麼有些癌細胞已轉移的病人，病情卻未繼續惡化？日本曾有一項研究是針對高齡（90歲以上）無病痛往生的長者進行解剖探查，竟發現他們體內都有為數不少的癌細胞。既然如此，為什麼他們得天獨厚地能與癌細胞和平共存，沒有造成身體的病痛？

學者們研究指出，癌細胞在活躍一段時間後會進入「休眠期」，休眠一段時間後再度活躍。癌細胞的「休眠期」越長，病人能存活的時間就越長，甚至不會發生令人害怕的「轉移」。因此，醫學界積極尋找延長癌細胞「休眠期」的方法，包括利用藥物和飲食。

研究中又發現，有些天然物可藉由控制癌細胞內的訊息傳導路徑，讓癌細胞進入「休眠期」，其中之一即為白藜蘆醇。白藜蘆醇普遍存在於葡萄與柑橘類水果中，而以葡萄皮與葡萄籽的含量最為豐富。醫界已知冠狀動脈心血管疾病及癌症的發生與轉移，

均與血管新生有關，若能早一步抑制促使血管新生的血管內皮生長因子，將可從根本面來預防多種癌症與心血管疾病，而這正是白藜蘆醇可能達成的功效。

什麼是白藜蘆醇？ 它引發全球性的研究熱潮！

白藜蘆醇（Resveratrol）是一種非黃酮類的酚類物質，為許多植物既存的化合物，具有天然抗菌功效，可抵禦病原菌（如：細菌、黴菌）的入侵。Resveratrol之名的來源是該物分離自「藜物種」（Veratrum species）的間苯二酚（Resorcinol）化合物。自從學者發現葡萄酒裡含有豐富的白藜蘆醇，為同樣偏好高油炸、高膽固醇飲食的法國人，心血管疾病發生率為何會遠低於美國人的奇特現象提供了解釋，遂引發後續研究白藜蘆醇的熱潮。

著名的美國科學雜誌「Science」於1997年1月曾發表關於白藜蘆醇抗癌活性的重要研究，此一研究說明了為什麼白藜蘆醇能有效抑制與癌症形成過程相關的細胞活動。也就是說，在癌症發生的起始、促進和擴展的3個階段，白藜蘆醇都具有抗癌活性，並能發揮抑制的效果¹。

先期臨床試驗證實

白藜蘆醇有預防癌症功效

回溯過去的文獻，我們也可以發現很多先期的臨床試驗都顯示白藜蘆醇具有預防癌症的功效²。研究指出，白藜蘆醇主要藉由誘導癌細胞週期停滯，促使細胞凋亡（即癌細胞自殺效應），達成預防癌症發生與抑制腫瘤生長的作用。例如在大腸癌的研究顯示，白藜蘆醇可有效抑制人類大腸癌細胞生長達70%，使細胞週期停滯於有絲分裂前期而非細胞毒殺效應³。在乳癌方面，研究指出白藜蘆醇可有效抑制人類乳癌細胞生長，並有效減緩乳癌誘發劑的促乳癌生成效應⁴。白藜蘆醇也可以有效抑制人類胰臟癌細胞的增殖，並誘導癌細胞進行細胞自殺效應⁵。

此外，白藜蘆醇可於癌症形成的各個階段，有效預防攝護腺癌的發生，包括雄性激素依賴型及雄性激素獨立型的攝護腺癌⁶。環氧酶則在許多癌細胞中都具有重要的生理功能，若將源自於頭頸部的鱗狀上皮癌以白藜蘆醇處理，可以發現白藜蘆醇會使環氧酶蓄積於細胞核內，並誘導後續的癌細胞自殺作用⁷。

輔助治癌的好幫手

可提高療效與減少副作用

白藜蘆醇若與化學治療藥物併用，療效能顯著加成，對於接受放射線治療的病患，也可能使毒性減緩。一項針對老鼠肝癌腫瘤生長的研究顯示，單獨使用傳統化療藥物（5-FU），腫瘤生長抑制效應為43%，但若化療藥物與白藜蘆醇合併使用，抑制效應可增加

到72%⁸。另有報導指出，白藜蘆醇具有自由基清除的功效。該實驗顯示在低濃度使用時，白藜蘆醇可作為輻射保護藥劑，而於高濃度使用時，則具有抑制癌細胞的作用⁹。因此當癌症病患接受放射治療時，予以白藜蘆醇輔助治療，可望減少放射線所帶來的副作用。

白藜蘆醇也能抑制細胞發炎反應。發炎反應是促使細胞走向癌化的重要步驟，透過白藜蘆醇來抑制細胞發炎反應，便可抑制各階段的癌症進展，達到防癌功效¹⁰。在臨床試驗方面，Tessitore等人在活體動物實驗中發現，白藜蘆醇在極低劑量（0.2 mg/kg/day）之下，可於誘發腸癌動物模型的試驗中，減少變性的腸組織生成¹¹。另有研究指出，高劑量（8 mg/kg/day）使用時，可同時減少變性腸組織及大腸腫瘤的生成¹²。

細胞生理研究發現

白藜蘆醇能抑制肺癌轉移

最近我們的研究發現，白藜蘆醇可藉由抑制癌細胞上皮與間皮的形態轉變而抑制肺癌轉移¹³。細言之，人類惡性腫瘤90%為上皮癌，起源於上皮細胞，故而上皮細胞是與癌症形成及進展最為相關的一種細胞型態。癌變起源涉及多個步驟，首先，正常的上皮細胞須轉化成可以無限增殖，並進而侵襲、遷移和轉移，其間需要很多的細胞改變。上皮組織為身體與外界直接接觸的組織，也是保護身體的第一道防線，因此可藉由上皮細胞的彼此接合來發揮防衛功能。動物的上皮細胞彼此接觸延續為片狀或層狀結構，並會互

相抑制防止過度生長。間皮細胞的型態則呈多邊形狀，不同於上皮細胞，其細胞間的結構相對鬆散，沒有層狀排列，不具有極性，很容易自由遷移，甚至有侵襲的特性。

研究人員很早就知道，細胞的形態變化與癌症侵襲能力二者之間的關聯性，當細胞失去了彼此間的粘連分子，癌細胞便容易表現出侵襲、轉移的細胞行為。Bas等人的研究指出，上皮轉間皮形態很可能是乳癌細胞進行轉移所使用的方法¹⁴。許多癌症的形成或進展都與細胞形態的轉變有關，亦即從相對穩定的上皮形態轉變成容易移動、侵襲的間皮形態。Fuchs I.B等人的研究發現，上皮轉間皮現象與乳癌預後具有重要關聯。Rosivatz E等人的研究也顯示，上皮轉間皮現象於胃癌形成的各階段扮演著不同的角色。

上皮轉間皮現象是臨床癌症起源及進展的重要推手。Weinberg等人的研究團隊致力於全面尋找可能促進腫瘤細胞侵襲和轉移的多效能調控基因，他們以表現出不同程度侵襲和轉移能力的小鼠乳腺腫瘤細胞進行實驗，並分析其基因表達，發現有一種特殊的蛋白質「FOXC2 蛋白」（蛋白質是細胞進行特定功能的執行者），是細胞執行上皮轉間皮現象的關鍵媒介因子，藉由這種型態轉變而成為癌轉移的重要推手。其後續研究指出，促進上皮轉間皮現象的相關細胞傳導訊息，還會誘導該特殊蛋白質的表現，此特殊蛋白的表現成為上皮往間皮轉變程序的一部分，會促使細胞往間皮形態分化¹⁵。

基礎的細胞生理研究顯示，白藜蘆醇可以抑制許多轉錄因子並調降蛋白激酶。我們的實驗室以細胞侵襲、轉移模型試驗發現，

具有高侵襲、轉移特性的肺癌細胞株在接受白藜蘆醇處理後，細胞的侵襲移動特性會受到抑制，隨著給與劑量的不同，其抑制程度最高可達6成。經由活體動物實驗，我們也發現接受每日腹腔注射白藜蘆醇的實驗小鼠，癌細胞於其肺部所形成的轉移細胞群落數目，顯著少於對照組。在進一步的實驗中，檢視了白藜蘆醇可能的作用機制，發現白藜蘆醇會抑制肺癌細胞株的FOXC2蛋白表達，使癌細胞相對不會表現出轉移性的細胞形態。藉由更往上的追溯，我們還發現白藜蘆醇對於FOXC2蛋白的抑制始於基因的轉錄階段，可能是藉由調控FOXC2基因促進子的特定反應區段而達成該抑制作用。

為了進一步確認FOXC2蛋白於臨床肺癌的重要性，我們以特殊染色方法定量肺癌組織的FOXC2蛋白表現量，檢視96位臨床肺癌病患的預後。結果顯示，FOXC2蛋白高表達的肺癌病患，其整體存活期及無病存活期都顯著低於FOXC2低表達的肺癌病患。

我們同時探討了白藜蘆醇對於肺癌細胞轉移活性的抑制及其機制，研究顯示，白藜蘆醇藉由抑制特定微小RNA（微小RNA已知對癌症的形成與進展有重要功能，是由美國史丹佛大學教授Andrew Z. Fire和麻薩諸塞大學教授Craig C. Mello所發現，兩人因而於2006年獲得諾貝爾生醫獎），進而抑制了FOXC2蛋白的表達。也就是說，白藜蘆醇藉由調控微小RNA媒介的訊息傳導路徑而抑制FOXC2蛋白的表現。同樣的，我們檢視了106位臨床肺癌病患的癌組織檢體，發現微小RNA高表達的肺癌病患，其整體存活期及無病存活期都顯著短於低表達的肺癌病患。

期待進行臨床試驗

為肺癌病患尋求更大生機

綜合上述，我們以細胞培養、顯微觀察、基因轉殖、動物實驗及臨床檢體組織免疫染色鏡檢等技術，探討白藜蘆醇之於肺癌細胞轉移活性的抑制及其機制，發現白藜蘆醇藉由抑制肺癌細胞由上皮往間皮的型態轉變，抑制了癌細胞的移動性。經由體內及體外的實驗模型，我們發現抑制FOXC2蛋白表達，是白藜蘆醇抑制肺癌轉移的重要關鍵。我們也確認其訊息傳導途徑為白藜蘆醇藉由抑制特定的微小RNA，從而抑制FOXC2蛋白表達。

本研究的發現使白藜蘆醇應用於抑制肺癌轉移的潛力，似已露出曙光。我們期待未來的臨床試驗可以進一步確認其療效，以為肺癌病患提供更多可行的治療之道。☺

參考資料：

- 1.Jang, M., et al., Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997. 275(5297): p. 218-20.
- 2.Scott, E., et al., Resveratrol in human cancer chemoprevention--choosing the 'right' dose. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(1): p. 7-13.
- 3.Schneider, Y., et al., Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett*, 2000. 158(1): p. 85-91.
- 4.nNakagawa, H., et al., Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001. 127(4): p. 258-64
- 5.Ding, X.Z. and T.E. Adrian, Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*, 2002. 25(4): p. e71-6
- 6.Stewart, J.R., M.C. Artime, and C.A. O'Brian, Resveratrol: a candidate nutritional substance for prostate cancer prevention. *J Nutr*, 2003. 133(7 Suppl): p. 2440S-2443S.
- 7.Lin, H.Y., et al., Resveratrol causes COX-2- and p53-dependent apoptosis in head and neck squamous cell cancer cells. *J Cell Biochem*, 2008. 104(6): p. 2131-42.
- 8.Wu, S.L., et al., Effect of resveratrol and in combination with 5-FU on murine liver cancer. *World J Gastroenterol*, 2004. 10(20): p. 3048-52.
- 9.Bader, Y. and N. Getoff, Effect of resveratrol and mixtures of resveratrol and mitomycin C on cancer cells under irradiation. *Anticancer Res*, 2006. 26(6B): p. 4403-8.
- 10.Saiko, P., et al., Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res*, 2008. 658(1-2): p. 68-94.
- 11.Tessitore, L., et al., Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. *Carcinogenesis*, 2000. 21(8): p. 1619-22.
- 12.Sengottuvelan, M., P. Viswanathan, and N. Nalini, Chemopreventive effect of trans-resveratrol--a phytoalexin against colonic aberrant crypt foci and cell proliferation in 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2006. 27(5): p. 1038-46.
- 13.Y-H Yu, H-A Chen, P-S Chen, et al., MiR-520h-mediated FOXC2 regulation is critical for inhibition of lung cancer progression by resveratrol. *Oncogene advance online publication* 12 March 2012; doi: 10.1038/onc.2012.74.
- 14.Bae, S.N., et al., Molecular and cellular analysis of basement membrane invasion by human breast cancer cells in Matrigel-based in vitro assays. *Breast Cancer Res Treat*, 1993. 24(3): p. 241-55.
- 15.Mani, S.A., et al., Mesenchyme Forkhead 1 (FOXC2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(24): p. 10069-74.