

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.01.012

· 综述 ·

硒及其化合物在调控肿瘤干细胞进程中的作用

The role of selenium and its compounds in regulating the progress of tumor stem cells

崔宏伟 综述; 苏秀兰 审阅(内蒙古医科大学附属医院 临床医学研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘要] 硒(Se)是一种在人体正常和肿瘤细胞的氧化还原反应进程中扮演重要角色和具有稳态调控因子作用的必需微量元素。流行病学和实验研究表明, Se对人体具有良好的保健作用; Se可能有助于阻滞肿瘤细胞分化的细胞系统的稳定, 而Se化合物在肿瘤进程中的作用仍然具有争议。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论的出现, 使得人们对于肿瘤诊治的认识发生了根本性的转变。虽然目前针对肿瘤的治疗方法是基于杀死大多数肿瘤细胞, 但靶向CSC的治疗在提高治愈率方面具有很大的潜力。研究已证实, Se及其化合物在参与调控CSC的生物学行为中涉及许多信号转导通路, 这也促使与CSC氧化还原和代谢调控的内在途径相关的高效、特异性强的Se及其化合物的深入研究。本文将对Se及其化合物调控CSC的氧化还原依赖的信号通路及自我更新、分化和迁移特性的主要基因调节位点进行总结, 以提高肿瘤防治研究人员对于Se及其化合物对CSC作用的认识。

[关键词] 硒; 硒化合物; 肿瘤; 肿瘤干细胞; 氧化还原; 信号通路

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)01-0076-06

硒(Se)是人体内一种必需微量元素, 因其与多肽等蛋白结合形成Se蛋白, 从而在体内多种生物化学途径中发挥重要作用^[1]。Se常以不同的化学形式存在于各种谷物和蔬菜中^[2]。食物来源的含Se化合物经不同的代谢途径产生特定形式的Se, 能够影响Se酶谷胱甘肽过氧化物的活性, 并作为一种抗氧化剂保护细胞和组织免受损害, 从而发挥特定的生物学效应^[3]。此外, 有机Se(如Se代蛋氨酸、Se代半胱氨酸、谷氨酰基-Se-甲基Se代半胱氨酸)与无机Se(如Se酸钠和亚Se酸钠)相比较, 表现出更强大的抗肿瘤治疗潜能^[1]。近年来, Se及其化合物作为补充剂, 在预防包括心血管疾病、关节炎、肌营养不良、囊性纤维化和恶性肿瘤等方面取得有益的效果^[4-5]。研究^[6]表明, 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论为肿瘤的转移、复发及耐药提供了合理的解释, 而Se及其化合物在参与调控CSC生物学行为中涉及到许多信号转导通路, 这也促使与CSC氧化还原和代谢调控的内在途径相关的高效、特异性强的Se及其化合物的深入研究。本文将对Se及其化合物调控CSC氧化还原依赖的信号通路及自我更新、分化和迁移特性的主要基因调节位点进行总结, 以提高肿瘤防治研究人员对于Se及其化合物对CSC作用的认识。

1 Se与肿瘤

Se元素于1817年被瑞典化学家BERZELIUS发现。一开始, 科学界认为Se是有毒的, 但在20世纪50年代Se被发现是生物体的基本元素, 开始认识到由于Se不能由生物体产生, 必须从饮食中获得^[7]。由

于Se在机体调控免疫和肿瘤进程中的重要作用, 故Se被广泛用作膳食补充剂, 可能的机制为Se能够影响Se酶谷胱甘肽过氧化物的活性, 并作为一种抗氧化剂保护细胞和组织免受损害^[8-10]。无机Se很容易被肠道吸收, 但一旦进入血液, 就会很快被肾代谢, 并随尿液排出。相反地, 有机Se, 如含Se氨基酸、Se胺和Se半胱氨酸, 被直接吸收入到前体蛋白(包括肌肉蛋白)中。这些有机蛋白结合Se(Se蛋白)能够被人体更好地吸收、利用和保留。大约90%的Se代蛋氨酸被肠道吸收, 其中大约一半留在体内^[11]。因此, “增加Se的日摄入量可能在肿瘤的预防方面具有积极的作用”的假说引起了人们的极大兴趣。然而, Se补充与肿瘤进展之间的关系仍然存在争议。MIS-RA等^[12]认为, 含Se有机化合物具有显著的氧化还原活性对肿瘤的生长具有抑制作用, 是一类有效的细胞增殖抑制剂, 有望用于肿瘤的化疗。而VINCETI等^[13]通过28年的Se暴露与肿瘤发病率之间的随访数

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81660468); 内蒙古自然科学基金资助项目(No. 2017MS0894); 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(No. 201702067)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81660468), the Natural Science Foundation of Inner Mongolia (No. 2017MS0894), and the Health and Family Planning Research Project of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 201702067)

[作者简介] 崔宏伟(1982-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事miRNA调控消化道肿瘤发病机制的研究, E-mail: cuihw2001423@ccmu.edu.cn

[通信作者] 苏秀兰(SU Xiulan, corresponding author), 硕士, 教授, 博士生导师, 主要从事生物活性肽抑制消化道肿瘤干细胞的作用和机制研究, E-mail: xlsu@hotmail.com

据表明, 总体肿瘤发病率在 Se 暴露与未暴露的队列间比较差异无统计学意义; 某些部位的肿瘤发病率较高, 如口腔和咽部癌、黑色素瘤、泌尿道和淋巴组织肿瘤, 且发病率在随访初期尤为明显, 但随着时间的推移会降低。Se 及其化合物的抗癌或者促癌作用, 可能与其作用细胞的质量浓度有关。通常认为, Se 在低质量浓度 ($\leq 10 \mu\text{g/L}$) 下具有抗癌作用, 而在高质量浓度时, 可能具有毒性甚至致癌性。为此, 笔者认为, Se 在肿瘤预防进展方面的作用可能比在抑制肿瘤发展方面重要; 其次, Se 可能仅在有限浓度范围内显示对肿瘤风险的影响。此外, Se 的摄入量及其摄入状态与遗传背景之间的相互作用可能也很重要。

2 CSC 概述

2.1 CSC 来源及特性

尽管多年来一直在寻找有效的治疗方法, 肿瘤仍然是全世界最常见的死亡原因, 主要原因之一是肿瘤的异质性及肿瘤发展和进展过程的复杂性^[14]。近年来, CSC 理论为肿瘤的异质性、复发及耐药性提供了很好的解释, 但对 CSC 的细胞起源及其分化和更新的潜力仍然存在争议。关于 CSC 的起源有两种理论, 即一种是致癌事件中袭击组织干细胞, 从而导致不受控制的增殖; 另一种是正常细胞随着时间的推移会累积致癌的变化, 导致向“干性特性”的回归^[15-16]。

与正常组织干细胞一样, CSC 能够自我更新并分化为癌祖细胞或成熟癌细胞。CSC 可以通过细胞分裂(对称或不对称)或不受控制的增殖进行克隆。因此, 人们认为 CSC 可能来源于经历遗传或表观遗传改变的正常干细胞, 或者来源于获得无限制增殖潜力的癌细胞^[17]。目前的肿瘤治疗方法能够杀死大多数癌细胞。然而, 在许多情况下, 这种努力在治疗实体肿瘤方面成效甚微。根据 CSC 的致瘤能力和细胞表面抗原表达, 来自人肿瘤(如血液、乳腺、前列腺和脑肿瘤)的 CSC 被分离和鉴定^[18]。

此外, 已在多种肿瘤组织中鉴定出在 CSC 生物学中具有重要作用的信号通路和基因, 包括 Wnt/ β -catenin、SOX2、Oct-4、Hedgehog、Notch 和 PI3K/Akt/mTOR, 它们参与了细胞的自我更新和分化调控、细胞凋亡和自噬, 以及上皮间质转化(EMT)和其他 CSC 相关过程^[20]。这些信号通路中部分通路在 CSC 和多种人类肿瘤的其他细胞群中异常激活, 从而使它们成为具有吸引力的抗肿瘤治疗靶点。

2.2 氧化还原调节机制对 CSC 的影响

组织的代谢和稳态过程受到在细胞内和细胞外

水平上发生的一系列氧化还原依赖性调节相互作用的影响。过氧化物和过氧化氢、活性氧(ROS), 以及一氧化氮衍生的活性物质(RNS)控制氧化还原几乎全部的信号转导和转录途径^[20]。其中一些参与了干细胞的自我更新和分化^[21]。ROS 依赖的细胞过程的失调通常与包括多种肿瘤在内的人类疾病的发病机制有关, 部分原因是 ROS 在细胞内的持续代谢^[23]。这表明, 在这些细胞和肿瘤微环境中, 氧化还原敏感过程的阈值降低。同时, 增加 ROS 超过这个阈值有望通过凋亡程序或坏死途径, 激活肿瘤细胞的死亡通路^[23]。

虽然对 CSC 氧化还原生物学的认识在不断加深, 但与 CSC 自我更新和 ROS 介导的细胞杀伤保护相关的氧化还原稳态和信号通路方面的资料仍然匮乏^[24]。与正常的干细胞类似, 休眠、静止、慢循环的细胞内 ROS 水平较低, 并上调多组解毒/抗氧化基因, 这可能是 CSC 自我更新能力和化疗或放疗的复发或耐药性的原因^[25]。CSC 中 ROS 的低水平归因于解毒和抗氧化基因, 包括 NF-E2 相关因子-2 转录活性调节的酶代谢基因^[26]和其他应激反应元素, 如缺氧诱导因子的抑制生成或增强清除^[27]。

氧化还原偶联烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH/NADP⁺)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)在 CSC 中显示出特征性表达。正如最近在 CSC 模型中报道的稳定过表达 TAZ 致癌基因, 增加 CSC 中氧化剂的水平具有刺激氧化还原能力的作用。同时, NADPH/NADP⁺偶联状态和几种细胞蛋白的状态会更加降低, 而只有 6-磷酸-葡萄糖脱氢酶(6-phosphate-glucose dehydrogenase, G6PDH)在氧化过程中表现出更多的表达和活性^[29]。可能的原因是, G6PDH 酶被认为是戊糖磷酸途径中的限速步骤, 这导致 CSC 模型中观察到的 NADPH/NADP⁺ 比值增加。反之, 上述实验证明了该通路在一系列动态氧化还原转变中的作用, 这些动态氧化还原转变影响 CSC 信号转导和基因调节中一系列复杂的氧化还原靶点和开关。因此, 这提示干扰 CSC 中的 ROS 代谢和氧化还原敏感蛋白可能在干扰这些细胞的特殊氧化还原信号转导方面具有一定的潜力, 从而改善肿瘤的治疗^[29]。

3 Se 和 CSC

在肿瘤细胞中的基因表达分析表明, Se 诱导的生长抑制可与细胞周期的调控、细胞凋亡和信号转导有关^[30]。然而, 很少有数据能够阐明不同 Se 化合物抗肿瘤作用的确切机制和分子决定因素, 包括对

CSC的作用^[31]。然而,CSC中某些细胞生长和增殖途径的异常调控具有特殊的意义,可能具有开发选择性化疗药物的潜力。Se对CSC生物学的影响以及基于Se化合物的CSC靶向治疗是关注的重点。

3.1 Se蛋白对CSC氧化还原特性的调控

在肿瘤细胞中研究的不同Se蛋白中,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GPx)家族被认为可以影响CSC的某些细胞特性(如细胞分化)。在此背景下,GPx-2是研究最多的亚型。其表达受细胞中Se的可利用性、氧化剂敏感性和蛋白激酶调节的转录因子,如Nrf2或信号转导和转录激活因子STAT家族的一些成员的调控。在人结肠细胞中,沉默GPx-2增加了细胞ROS的水平,导致干细胞样癌细胞的产生。该证据表明,GPx-2酶活性影响肿瘤发展的早期步骤,维持干细胞的分化,其受细胞氧化剂如H₂O₂负荷的阈值效应调控,并通过氧化还原敏感途径影响其信号转导作用;与GPx-2活性相关的信号还影响这些细胞以及其他类型肿瘤细胞的凋亡和转移能力^[32-33]。

GPx-2及其Nrf2依赖性调控以及参与ROS解毒和氧化还原调控过程的其他基因(如TrxRd1)的特性,突出了Nrf2在CSC中的表达和活性的重要性。这与前述的与分化的癌细胞相比,Nrf2的转录活性是可能降低这些细胞中氧化水平的主要因素之一相一致。CSC的氧化还原重编程可维持较低的细胞内氧化水平表明了这些细胞的特定特征,并可能代表它们代谢框架的薄弱环节,以选择性地干预活性Se化合物的巯基过氧化物酶和ROS生成活性^[34]。最近研究^[35]显示,GPx-2表达降低细胞分化和衰老途径,可能与其他蛋白(如FOXO1)产生协同作用有关。GPx-2 mRNA表达的减少与胚胎干细胞的分化有关,这可能导致缺乏多谱系分化能力的人结直肠癌中干细胞样癌细胞的发展^[36]。

3.2 Se化合物对Wnt/ β -catenin信号通路的调控

正常成熟干细胞和CSC之间的一些相似性表明,Wnt和其他参与调控体细胞特性的信号通路,如Hedgehog和Notch,也参与了CSC的调控^[37]。Wnt/ β -catenin途径在胚胎发育到控制正常和甚至病理细胞的稳态自我更新的信号转导和基因调控中发挥关键作用^[38]。Wnt/ β -catenin在多种人类肿瘤以及CSC中异常激活,可能与其通过控制与多能性和肿瘤抑制途径、耐药性和CSC标记表达相关的基因组表达相关^[39-40]。

Wnt信号通路一旦被激活,则Wnt信号通路抑制致癌基因蛋白 β -catenin(由轴蛋白、糖原合成酶激酶3 β 和腺瘤病多发性结肠炎蛋白组成)的蛋白水解降

解复合物,从而在细胞质中积聚进入细胞核并通过与核蛋白T细胞因子和淋巴增强转录因子的相互作用实现其转录反应^[41]。这种信号转导途径的靶基因是胚胎发育和干细胞维持的重要参与者,对细胞周期进程、凋亡和增殖产生影响;这一系列生物学反应解释了Wnt/ β -catenin途径的不适当调控和激活如何与包括肿瘤在内的许多疾病的致病因素有关^[42-43]。

鉴于上述特点,Wnt/ β -catenin信号通路是抗肿瘤治疗的一个有吸引力的靶点。Se化合物可以影响CSC中的这种分子靶点,从而增强二次化疗的作用,提高治疗效果和预后。GPx3基因敲除导致肠肿瘤中 β -catenin水平升高^[44]。同时,Se缺乏诱导Wnt通路激活,并且分别在肠肿瘤和肠类器官模型中减少Selenop及增强Wnt靶点和干细胞表型的表达,这种Se蛋白的分子机制尚不清楚^[45]。

Se化合物在多种恶性肿瘤中的抗肿瘤活性包括抑制 β -catenin信号作为潜在机制。甲基亚Se酸对肿瘤细胞的治疗通过细胞质中这种癌基因蛋白的降解增加来抑制细胞核中 β -catenin的积累^[46]。此外,亚Se酸钠通过激活JNK1应激活的MAPK并随后抑制 β -catenin信号转导和转录活性,显著抑制肠肿瘤的形成,从而减少细胞增殖并诱导细胞凋亡^[47]。Wnt通路还影响肿瘤细胞的EMT,即上皮细胞失去细胞-细胞黏附和极性,同时获得更多间质和侵袭/转移表型^[48]。DU等^[49]的研究表明,通过进化高度保守的EMT调节因子brachyury激活Akt/mTOR信号通路促进肝癌细胞的EMT,Akt/mTOR信号通路是几种Se化合物的主要靶点,可交替激活肿瘤细胞的凋亡和自噬信号。

鉴于Wnt对Akt/mTOR通路的影响,Se化合物可能是靶向EMT和CSC生物学其他关键方面有前途的药物。因此,EMT有助于CSC的增加,这与肿瘤细胞的高致瘤性亚群相对应,从而影响肿瘤的异质性和治疗抗性。

3.3 Se化合物对CSC的花生四烯酸代谢及PPAR- γ 活性的调控

GANDHI等^[50]的研究表明,Se化合物可以干扰白血病干细胞的花生四烯酸代谢。这种分子反应使细胞发生凋亡,影响Se蛋白的表达,然后导致PGE2水平降低,并增强H-PGDS衍生的环戊烯酮PGs(Cy-PGs)的产生。Se对花生四烯酸代谢的这种转换作用是通过炎症巨噬细胞中COX2和mPEGS1蛋白的解偶联而发生的,其最终结果是促进PD-L1介导的肿瘤细胞的抗增殖和凋亡作用。在慢性粒细胞白血病模型中,观察到白血病干细胞在补充Se后产生内源性CyPGs。这些具有生物活性的脂质充当PPAR- γ 激动剂,影响白血病干细胞代谢及核受体下游的其他转

录因子,从而在白血病干细胞消除和Se化合物治疗慢性粒细胞白血病中提供了一种选择性的作用机制。事实上,这种受体的药理学激动剂,如格列酮(hydrochloride),已被提议用于与蛋白酪氨酸激酶抑制剂组合的慢性粒细胞白血病的治疗^[51]。同时,在白血病干细胞中,Se诱导的PPAR- γ 的激活,降低了白血病干细胞自我更新所需的STAT-5a^[52]及其下游靶点CITED2和HIF2 α 的表达。这种情况下,在慢性粒细胞白血病小鼠或分离的白血病干细胞中PPAR- γ 的药理学抑制剂阻止了PPAR- γ 对Se的依赖性反应,从而促进白血病的发展进程^[53]。

4 结 语

虽然在Se治疗人类肿瘤临床试验方面提供了相互矛盾的结果,但体外实验和动物体内研究结果表明,Se很可能是一种有前途的抗肿瘤药物。在文中,笔者阐述了目前Se化合物对CSC生物学不同方面影响的认识。尽管目前肿瘤治疗的方法基于杀死大多数肿瘤细胞,但是CSC在肿瘤中的新兴作用以及氧化还原敏感性途径在干细胞这一特殊亚群中的重要性,提出了改进治疗方案的新的策略。在该研究领域,Se化合物已经被证明可以干扰CSC的主要信号通路,其中包括Wnt/ β -catenin和PPAR- γ ,通过其对花生四烯酸衍生的生物活性代谢产物的反应。虽然人们对Se化合物作为靶向CSC的治疗潜力的认识仍然非常有限,但根据这些细胞中特定氧化还原特性和对氧化剂反应的现有证据,抗癌工作者仍期待Se表现出靶向治疗CSC的巨大潜力。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN Y C, PRABHU K S, MASTRO A M. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis?[J/OL]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1149-1168[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705340/>. DOI:10.3390/nu5041149.
- [2] HOSNEDLOVA B, KEPINSKA M, SKALICKOVA S, et al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 2107-2128[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901133/>. DOI: 10.2147/IJN.S157541.
- [3] PARK J M, KIM A, OH J H, et al. Methylseleninic acid inhibits PMA-stimulated pro-MMP-2 activation mediated by MT1-MMP expression and further tumor invasion through suppression of NF-kappaB activation[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(4): 837-847. DOI: 10.1093/carcin/bgl203.
- [4] BANIKAZEMI Z, HAJI H A, MOHAMMADI M, et al. Diet and cancer prevention: dietary compounds, dietary microRNAs, and dietary exosomes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 185-196. DOI: 10.1002/jcb.26244.
- [5] WEEKLEY C M, HARRIS H H. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(23): 8870-8894. DOI:10.1039/c3cs60272a.
- [6] HUANG R X, ROFSTAD E K. Cancer stem cells (CSCs), cervical CSCs and targeted therapies[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35351-35367[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471060/>. DOI:10.18632/oncotarget.10169.
- [7] SCHWARZ K, FOLTZ C M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration[J]. *Nutrition*, 1999, 15(3): 255.
- [8] LABUNSKYY V M, HATFIELD D L, GLADYSHEV V N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):739-777. DOI: 10.1152/physrev.00039.2013.
- [9] FAIRWEATHER-TAIT S J, BAO Y P, BROADLEY M R, et al. Selenium in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1337-1383. DOI:10.1089/ars.2010.3275.
- [10] FERNANDES A P, GANDIN V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(8): 1642-1660. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.10.008.
- [11] FAIRWEATHER-TAIT S J, COLLINGS R, HURST R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1484S-1491S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674J.
- [12] MISRA S, BOYLAN M, SELVAM A, et al. Redox-active selenium compounds-from toxicity and cell death to cancer treatment[J/OL]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3536-3556[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446766/>. DOI:10.3390/nu7053536.
- [13] VINCETI M, VICENTINI M, WISE L A, et al. Cancer incidence following long-term consumption of drinking water with high inorganic selenium content[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 635: 390-396. DOI:10.1016/j.scitotenv.2018.04.097.
- [14] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J/OL]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386[2019-07-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29210>. DOI:10.1002/ijc.29210.
- [15] BOMKEN S, FIŠER K, HEIDENREICH O, et al. Understanding the cancer stem cell[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(4): 439-445. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605821.
- [16] CABRERA M C, HOLLINGSWORTH R E, HURT E M. Cancer stem cell plasticity and tumor hierarchy[J/OL]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(1): 27-36[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300934/>. DOI:10.4252/wjsc.v7.i1.27.
- [17] LI Y Y, WICHA M S, SCHWARTZ S J, et al. Implications of cancer stem cell theory for cancer chemoprevention by natural dietary compounds[J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(9): 799-806[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248810/>. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.11.001.
- [18] OH J, HLATKY L, JEONG Y S, et al. Therapeutic effectiveness of anticancer phytochemicals on cancer stem cells[J/OL]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(7): E199[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963832/>. DOI:10.3390/toxins8070199.
- [19] GAO M J, KONG Y Y, YANG G, et al. Multiple myeloma cancer stem cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35466-35477[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5085244/>.

- DOI:10.18632/oncotarget.8154.
- [20] SIES H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress[J/OL]. *Redox Biol*, 2017, 11: 613-619[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256672/>. DOI:10.1016/j.redox.2016.12.035.
- [21] DING S J, LI C B, CHENG N H, et al. Redox regulation in cancer stem cells[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 750798[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529979/>. DOI: 10.1155/2015/750798.
- [22] PUROHIT V, SIMEONE D M, LYSSIOS C A. Metabolic regulation of redox balance in cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E955[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678865/>. DOI:10.3390/cancers11070955.
- [23] MOLLAZADEH H, AFSHARI A R, HOSSEINZADEH H. Review on the potential therapeutic roles of *Nigella sativa* in the treatment of patients with cancer: involvement of apoptosis: black cummin and cancer [J/OL]. *J Pharmacopuncture*, 2017, 20(3): 158-172[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633668/>. DOI:10.3831/KPI.2017.20.019.
- [24] SHI X K, ZHANG Y, ZHENG J H, et al. Reactive oxygen species in cancer stem cells[J/OL]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(11): 1215-1228[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324813/>. DOI:10.1089/ars.2012.4529.
- [25] RYOO I G, LEE S H, KWAK M K. Redox modulating NRF2: A potential mediator of cancer stem cell resistance[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2428153[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670665/>. DOI:10.1155/2016/2428153.
- [26] JIA Y, CHEN J, ZHU H, et al. Aberrantly elevated redox sensing factor Nrf2 promotes cancer stem cell survival via enhanced transcriptional regulation of ABCG2 and Bcl-2/Bmi-1 genes[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2296-2304. DOI:10.3892/or.2015.4214.
- [27] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype[J/OL]. *EMBO J*, 2017, 36(3): 252-259[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286373/>. DOI:10.15252/embj.201695204.
- [28] ZACCARIN M, BOSELLO-TRAVAIN V, DI PAOLO M L, et al. Redox status in a model of cancer stem cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 617: 120-128. DOI:10.1016/j.abb.2016.09.002.
- [29] LIAO J W, LIU P P, HOU G X, et al. Regulation of stem-like cancer cells by glutamine through β -catenin pathway mediated by redox signaling[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 51[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331650/>. DOI: 10.1186/s12943-017-0623-x.
- [30] FAN C D, FU X Y, ZHANG Z Y, et al. Selenocysteine induces apoptosis in human glioma cells: evidence for TrxR1-targeted inhibition and signaling crosstalk[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6465[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526989/>. DOI:10.1038/s41598-017-06979-2.
- [31] KORBUT E, PTAK-BELOWSKA A, BRZOZOWSKI T. Mechanisms promoting physiological cells progression into tumorigenesis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2012, 63(6): 565-570.
- [32] EMMINK B L, LAOUKILI J, KIPP A P, et al. GPx2 suppression of H₂O₂ stress links the formation of differentiated tumor mass to metastatic capacity in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22): 6717-6730. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-1645.
- [33] SUZUKI S, PITCHAKARN P, OGAWA K, et al. Expression of glutathione peroxidase 2 is associated with not only early hepatocarcinogenesis but also late stage metastasis[J]. *Toxicology*, 2013, 311(3): 115-123. DOI:10.1016/j.tox.2013.07.005.
- [34] BARTOLINI D, PIRODDI M, TIDEI C, et al. Reaction kinetics and targeting to cellular glutathione S-transferase of the glutathione peroxidase mimetic PhSeZnCl and its D, L-poly lactide microparticle formulation[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78: 56-65[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451065/>. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.008.
- [35] SMIRNOV A, PANATTA E, LENA A, et al. FOXM1 regulates proliferation, senescence and oxidative stress in keratinocytes and cancer cells[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(7): 1384-1397[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993337/>. DOI:10.18632/aging.100988.
- [36] SPECKMANN B, BIDMON H J, PINTO A, et al. Induction of glutathione peroxidase 4 expression during enterocytic cell differentiation[J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10764-10772[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060527/>. DOI: 10.1074/jbc.M110.216028.
- [37] TAN S H, BARKER N. Wnt signaling in adult epithelial stem cells and cancer[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 153: 21-79. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.017.
- [38] LUCHETTI F, CANONICO B, BARTOLINI D, et al. Melatonin regulates mesenchymal stem cell differentiation: a review[J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(4): 382-397. DOI:10.1111/jpi.12133.
- [39] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50-60[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745276/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
- [40] RING A, KIM Y, KAHN M. Wnt/catenin signaling in adult stem cell physiology and disease[J]. *Stem Cell Rev And Rep*, 2014, 10(4): 512-525. DOI:10.1007/s12015-014-9515-2.
- [41] 席剑铭, 张能, 李晓光, 等. 过表达 KLF4 通过 Wnt/ β -catenin 信号途径调控膀胱癌细胞上皮间质转化及迁移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 862-867. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.006.
- [42] SERIO R N. Wnt of the two horizons: putting stem cell self-renewal and cell fate determination into context[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(17): 1975-1990. DOI:10.1089/scd.2014.0055.
- [43] HOLLAND J D, KLAUS A, GARRATT A N, et al. Wnt signaling in stem and cancer stem cells[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(2): 254-264. DOI:10.1016/j.ceb.2013.01.004.
- [44] BARRETT C W, NING W, CHEN X, et al. Tumor suppressor function of the plasma glutathione peroxidase gpx3 in colitis-associated carcinoma[J/OL]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1245-1255[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563732/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-3150.
- [45] KIPP A, BANNING A, VAN SCHOTHORST E M, et al. Four selenoproteins, protein biosynthesis, and Wnt signalling are particularly sensitive to limited selenium intake in mouse colon[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(12): 1561-1572. DOI:10.1002/mnfr.200900105.
- [46] SAIFO M S, REMPINSKI D R Jr, RUSTUM Y M, et al. Targeting the oncogenic protein beta-catenin to enhance chemotherapy outcome

- against solid human cancers[J/OL]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 310[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014904/>. DOI: 10.1186/1476-4598-9-310.
- [47] FANG W F, HAN A J, BI X L, et al. Tumor inhibition by sodium selenite is associated with activation of c-Jun NH₂-terminal kinase 1 and suppression of beta-catenin signaling[J/OL]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 32-42[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862869/>. DOI:10.1002/ijc.25029.
- [48] YOSHIDA G J. Emerging role of epithelial-mesenchymal transition in hepatic cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 141[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020508/>. DOI:10.1186/s13046-016-0419-7.
- [49] DU R, WU S S, LV X, et al. Overexpression of brachyury contributes to tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 105[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279691/>. DOI:10.1186/s13046-014-0105-6.
- [50] GANDHI U H, KAUSHAL N, HEGDE S, et al. Selenium suppresses leukemia through the action of endogenous eicosanoids[J/OL]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3890-3901[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102641/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3694.
- [51] GLODKOWSKA-MROWKA E, MANDA-HANDZLIK A, STELMASZCZYK-EMMEL A, et al. PPAR γ ligands increase antileukemic activity of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cells[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2016, 6: e377[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4742626/>. DOI:10.1038/bcj.2015.109.
- [52] PROST S, RELOUZAT F, SPENTCHIAN M, et al. Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR γ agonists[J]. *Nature*, 2015, 525(7569): 380-383. DOI:10.1038/nature15248.
- [53] FINCH E R, TUKARAMRAO D B, GOODFIELD L L, et al. Activation of PPAR γ by endogenous prostaglandin J₂ mediates the anti-leukemic effect of selenium in murine leukemia[J/OL]. *Blood*, 2017, 129(13): 1802-1810[2019-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374288/>. DOI:10.1182/blood-2016-08-736405.

[收稿日期] 2019-07-23

[修回日期] 2019-11-10

[本文编辑] 党瑞山