

白藜芦醇抗肝癌作用机制的研究进展

罗德兰, 杨丹, 舒梅铃, 邓明明

罗德兰, 杨丹, 舒梅铃, 邓明明, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

罗德兰, 在读硕士, 主要从事胃肠与胰腺病学研究。

作者贡献分布: 本文综述由罗德兰完成; 杨丹与舒梅铃参与资料收集; 邓明明负责审校。

通讯作者: 邓明明, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科。

793070544@qq.com

电话: 0830-3165331

收稿日期: 2014-08-11 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-08

Anticancer mechanisms of resveratrol in liver cancer

De-Lan Luo, Dan Yang, Mei-Ling Shu, Ming-Ming Deng

De-Lan Luo, Dan Yang, Mei-Ling Shu, Ming-Ming Deng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ming-Ming Deng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiayang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 793070544@qq.com

Received: 2014-08-11 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-08

Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors. Because primary liver cancer has a high degree of malignancy and the early diagnosis is very difficult, it has a very poor prognosis and is associated with high mortality. Resveratrol is found in a variety of natural plants. Recent studies found that resveratrol has significant effects against liver cancer cells *in vivo* without obvious side effect, so it may become one of the most promising anticancer agents. This article will review the advances in understanding the anticancer mechanisms of resveratrol in liver cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary liver cancer; Resveratrol; Molecular mechanism; Apoptosis

Luo DL, Yang D, Shu ML, Deng MM. Anticancer

mechanisms of resveratrol in liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(31): 4769-4773 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4769.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i31.4769>

摘要

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)简称肝癌,是最常见的恶性肿瘤之一,发病十分隐匿,早期诊断十分困难,恶性程度高,浸润、转移性强,预后差,死亡率高。白藜芦醇存在于多种天然植物中,近年来研究发现,其对多种肝癌细胞有较好疗效,体内研究无明显不良反应,因此被认为可能成为最有希望的天然抗癌成分之一。为促进其进一步研发,本文对其抗肝癌机制的研究进展做一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性肝癌; 白藜芦醇; 分子机制; 细胞凋亡

核心提示: 白藜芦醇具有抗肝癌生长增殖的作用,其分子机制可能涉及诱导肝癌细胞凋亡、阻滞肝癌细胞周期进程、减少肝癌血管生成、抑制肝癌细胞转移、抑制部分酶类等。

罗德兰, 杨丹, 舒梅铃, 邓明明. 白藜芦醇抗肝癌作用机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(31): 4769-4773 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4769.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i31.4769>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤,女性肝癌的病死率在肿瘤疾病中居第8位,男性居第5位^[1]。据统计,世界每年新增的肝癌患者约60万,肝细胞性肝癌每年的死亡人数可达70万^[2]。严重影响人类的身体健康^[3]。近年来,在手术治疗、全身化疗、局部化学栓塞、肝移植等治疗手段多管齐下,肝癌的预后仍然很差^[4]。且大多数肝癌患者一经发现已处于中晚期阶段,肝内及全身普遍转移,晚期有赖于药物保守治疗。中医中药已成为晚期肝癌患者的主要治疗方法。因此加强

背景资料

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其病因和发病机制尚不完全明确。缺乏有效的预防及治疗手段,晚期有赖于药物保守治疗。因此加强对传统中医中药的研发显得十分的必要和迫切。

同行评议者

刘成海, 研究员, 上海中医药大学附属曙光医院(东)肝病研究所; 王富春, 教授, 长春中医药大学

研发前沿
白藜芦醇具有抗肝癌细胞生长、转移的作用。为进一步探寻和开发原发性肝癌的保守治疗药物,明确白藜芦醇具体抗癌机制,为其应用于临床试验准备充分的实验室依据。

对肝癌的中药研究显得十分重要,近年来天然植物中提取活性化合物成为抗肝癌研究的热点方向之一。

1 白藜芦醇分布及其作用

白藜芦醇(resveratrol, Res)是1940年首次从毛叶藜芦的根部分离得到的一种含有芪类结构的蒽醌类化合物,主要在花生、红葡萄酒中发现^[5]。葡萄中含量尤为丰富^[6],约为50-100 mg/kg。白藜芦醇分子式 $C_{14}H_{12}O_3$,化学名称:反式-3,5,4-三羟基-1,2-二苯乙烯,以游离态和糖苷结合态两种形式存在,两种形式均具有较强的抗病毒^[7]、抗炎^[8]、抗氧化^[9]、抗衰老^[10]、平喘^[11]、降血糖^[12]、保护心肌细胞、调节脂质代谢、抑制血小板聚集、改善微循环及调节免疫功能等作用。长期以来一直广泛用于心血管疾病中^[13],有报道表明,Res对于骨关节炎^[14]、胰腺炎、青光眼^[15]等疾病亦有保护作用,近年来多项研究显示白藜芦醇对肝癌有防治作用^[16],已被基础实验证明Res能抑制人多种肝癌细胞,如:H22^[17]、HepG2^[18]、Hep3B、SMMC-7721,下面对其抗肝癌作用可能的发生机制做一综述。

2 白藜芦醇抗肝癌作用机制

2.1 诱导肝癌细胞凋亡

2.1.1 Bcl-2家族: Bcl-2家族主要是通过形成异质或同质二聚体进一步作用下游信号通路来调控细胞程序性死亡,包括促凋亡的Bax亚族和抑制凋亡的Bcl-2亚族, Bax的过度表达可以促进细胞的凋亡而Bcl-2能抑制Bax的功能,戴维奇等^[19]报道Res处理后的肝癌LM3细胞Bak基因mRNA及Bak蛋白明显增强,而Bcl-2 mRNA及蛋白表达出现显著下降, Bak、Bcl-2表达失衡通过改变线粒体膜的渗透性,诱导LM3细胞的凋亡,也有研究报道: Res作用的HepG2细胞中沉默信息调节因子3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)的高表达,通过影响锰超氧化物歧化酶的表达,上调Bax、Fas表达水平诱导HepG2细胞凋亡^[20]。

2.1.2 p53依赖性途径: p53基因是迄今人类肿瘤细胞最重要突变率最高的抑癌基因之一,正常时可以修复错配基因,使突变细胞分化停滞于G₁期,诱导异常细胞凋亡。50%的恶性肿瘤与P53蛋白功能的丢失与突变有关^[21]。白藜芦醇诱导p53的活化可能涉及细胞外信号调节的p38激酶

和蛋白激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)使P53蛋白第15位上的丝氨酸酸化^[22,23]。Kuo等^[18]研究表明,一定浓度的Res可抑制p53阳性的HepG2细胞的增殖,同时发现p53阴性的HepG2细胞的生长无明显抑制作用。提示Res可能通过依赖P53的途径诱导肝癌细胞HepG2凋亡。但P53途径是否是Res诱导Bel-7404细胞的凋亡通路有待进一步揭示。

2.1.3 Caspases蛋白水解酶家族: Caspases是与Ced-3半胱氨酸激酶相关的一个家族,是凋亡通路上的关键蛋白酶,共有十多种,均以酶原形式存在,分为始动和效应两类。其中Caspases3是细胞凋亡内外源通路中共同的执行蛋白,活化后被剪切成17 kDa和12 kDa两种片段,进而水解下游蛋白底物,使DNA片段化诱发细胞凋亡。Michels等^[24]证实Res通过激活半胱氨酸蛋白酶诱导H4IIE细胞的凋亡。杜琴等^[25]研究发现经20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ Res作用Hepa1-6细胞48 h后蛋白印迹检测到Caspase3 17 kDa活化型片段,并与药物浓度成正相关。也有学者在研究肝癌细胞Bel-7404中发现, Res可能通过激活Caspase3酶原,剪切作用于底物PARP-1,分解DNA修复酶,通过清除RNA还原酶的酪氨酸基来抑制RNA还原酶活性,降低DNA的合成能力,诱导Bel-7404细胞发生凋亡^[23]。白藜芦醇、姜黄素联合用药抑制SMMC-7721增殖的研究中, Caspase8、Caspase9/Caspase3/PARP信号通路可能参与肝癌细胞凋亡的发生^[26]。

2.1.4 通过线粒体途径介导凋亡: 大量实验研究证实,细胞凋亡的早期特征之一就是线粒体在死亡信号诱导下,跨膜电位下降,线粒体细胞膜通透性增高,转变孔道开放^[27]。线粒体结构及功能的改变是细胞凋亡进程的关键。Res能抑制线粒体呼吸,促进 Ca^{2+} 介导线粒体通透转变孔道的开放,促进线粒体释放 Ca^{2+} ,通过影响线粒体功能影响细胞的生理活动^[28]。Res作用肝癌HepG2后电子显微镜观察到线粒体的明显变化,表现外膜肿胀或破裂、伴有线粒体嵴数减少或消失,另外线粒体的跨膜电位明显降低^[29]。说明白藜芦醇可能通过影响线粒体形态功能变化诱导肝癌HepG2细胞凋亡。

2.2 阻滞细胞周期 细胞周期是细胞生命活动的基本过程之一,不同的调节因子推动完成不同阶段的细胞周期过程。细胞经过一个周期完成一分为二的增殖过程。肿瘤细胞的一大特征就

相关报道
杜琴、Miura为代表的国内外学者均证实白藜芦醇具有抗肝癌细胞生长的作用,其分子机制与加强抗氧化作用相关。

是细胞过度增殖. 细胞周期受细胞周期蛋白依赖性激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂共同调控. 破坏细胞周期可以导致细胞失控性生长, Res主要针对细胞周期G₁-S、S-G₂期及Cyclin表达, 进一步影响Cyclin-CDK机制, 实现对细胞周期的阻滞^[30], 抑制肿瘤细胞的增殖^[31]. 对于不同类型的肝癌细胞, 白藜芦醇阻滞细胞周期的时相不尽相同. 于良等^[32]研究发现Res可抑制小鼠移植性肝癌组织p34cdc2和CyclinB1的表达影响细胞周期的发展进程, 阻止肝癌细胞S期向G₂/M期的转化, 干扰肝癌细胞有丝分裂达到抗癌目的, 李科等研究报道Res可能通过影响细胞周期蛋白CyclinE及细胞周期蛋白依赖性激酶CDK2的活性将肝癌HepG2细胞周期阻滞在S期, 从而抑制肝癌细胞增殖. 黄晓丹等^[33]研究提示经Res干预后, 肝癌SMMC-7721的CyclinD1和CyclinE表达明显减少, 在细胞周期中起负性调节作用的p21蛋白水平上调, 使肝癌细胞周期阻滞于G₀/G₁期. 以上研究结果表明, 白藜芦醇可通过调控细胞周期相关蛋白的表达影响肝癌细胞的增殖.

2.3 抑制肝癌血管生成 肝癌的复发与患者的预后密切相关, 肝癌血管的发生包括新生血管定向萌芽发展形成实体瘤. 新生血管是促进癌症发展的重要生物学过程. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成的必需元素, 他的表达可以作为评价肿瘤血管生成的指标之一. Res作用肝癌细胞Bel-7404后发现VEGF下调, 明显减少微血管的数目, 抑制肝癌的发展^[23], Yu等^[34,35]发现Res可通过信号通路核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)减少HepG2的VEGF表达, 有效地抑制了裸鼠移植瘤的血管生成, 抑制病变的转移和进展. Zhang等^[36]研究发现Res缺氧条件下可抑制VEGF的表达, 通过缺氧诱导因子抑制HepG2生长.

2.4 抑制肝癌细胞转移 由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)介导的肿瘤细胞降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是肿瘤组织侵袭、转移及血管生成的前提. 白藜芦醇可通过降低MMP-9的表达水平, 抑制肝癌Bel-7404细胞与细胞外基质纤维蛋白的黏附作用及对基质的降解而达到抗癌细胞侵袭转移的作用^[23].

2.5 诱导肝癌细胞分化 Res可呈时间剂量依赖性抑制肝癌细胞株HepG2增殖, 使HepG2亚细

胞结构趋于正常, AFP的分泌量下降, 显著上调HepG2细胞中有关的周期蛋白依赖性激酶抑制因子如P21WAF1/CIP1 mRNA和蛋白的表达, 研究提示Res能诱导HepG2细胞在体外向正常的肝细胞分化, 抑制其分裂增殖^[37].

2.6 抑制部分酶类

2.6.1 环氧化物酶: 前列腺素主要与抑制免疫功能、血管生成、刺激肿瘤生长有关^[38], 这些均是肿瘤的诱发因素. 环氧化物酶(cyclooxygenase, Cox)是花生四烯酸转化成前列腺素过程中限速酶, 包括Cox-1和Cox-2两个同位异构体. 其中Cox-2的过度表达可使炎症反应中前列腺素增高. Cox可通过多种机制影响肝癌的发生发展, 如刺激肝癌细胞增殖、抑制正常免疫监视. 白藜芦醇对Cox-1、Cox-2均有不同程度抑制作用, 并能抑制蛋白激酶C信号转导通路下调Cox-2基因表达^[39]. Khanduja等^[40]发现经2.5 mg/kg Res处理2 wk后给予二乙亚硝胺诱导的小鼠模型, 肝脏中的环氧合酶较未经Res处理的小鼠模型明显减少.

2.6.2 细胞色素酶: 白藜芦醇化学防癌作用可能涉及细胞色素酶的抑制^[41], 细胞色素酶与癌症的关系十分密切, 许多环境致癌物能诱导机体表达细胞色素(P-450cytochrome P-450, CYP450或P-450)酶系, 并经CYP450代谢活化为终致癌物而发挥致癌作用. 细胞色素P4501A1和细胞色素P4501B1被认为是致正常细胞癌变的两种最重要的酶. CYP1B1可激活原癌基因, 在相应正常组织无表达. Res可通过影响CYP1A1基因与二恶英受体的结合, 抑制CYP1A1酶活性发挥抑癌作用^[42]. 白藜芦醇还可浓度依赖性地下调CYP1B1 mRNA的表达, 抑制肝癌的发生. Canistro等^[43]研究Res腹腔注射对小鼠肝外源性代谢酶的影响中发现Res可以抑制CYP450, 进而抑制肝癌的发生.

2.6.3 血红素氧合酶: 血红素氧合酶(heme oxygenase-1, HO-1)可催化血红素降解成胆红素、Fe²⁺及CO的限速酶, 主要功能是保护细胞避免氧化及其他各种刺激. 有研究显示HO-1的过度表达可促进肿瘤细胞增殖及血管生成^[44], 参与癌细胞转移的发生. 黄笛鸣等^[45]研究Res对肝癌HepG2细胞转移影响结果示: 白藜芦醇能明显抑制HO-1的表达, 其抑制肝癌细胞转移的作用机制可能与下调MMP-9和MMP-2有关.

2.7 抗自由基、抗氧化作用 癌症的发生与体内

创新盘点
通过近年来白藜芦醇抗肝癌细胞作用研究的综合概括, 证明白藜芦醇具有抗肝癌的作用, 第一次系统总结其各作用机制, 为进一步探讨研究白藜芦醇抗癌作用分子机制奠定基础.

应用要点
白藜芦醇是一种含有芪类结构的萘醌类化合物, 具有较强的抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集、改善微循环及调节免疫功能等作用, 明确其具体抗癌作用机制, 对其相关作用药物成分的提纯及研发提供了一条新的思路.

名词解释

细胞色素P450: 简称CYP450, 为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白的超家族。他参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢; 在细胞中, CYP450主要分布在内质网和线粒体内膜上, 作为一种末端加氧酶, 参与了生物体内的甾醇类激素合成等过程。

氧化水平密切相关, 特别是活性氧自由基的过度表达, 除了可通过活化癌基因、失活抑癌基因外, 还能干扰细胞内细胞因子、各种代谢酶类的正常活性及表达, 这些后果均有不同程度的致癌作用。因此, 一般认为具有抗氧化活性的药物有潜在抗癌功效。Res能减少 H_2O_2 的产生, 使氧化型谷胱甘肽还原酶和髓过氧化酶活性正常化, 恢复谷胱甘肽水平和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 从而增强机体的抗氧化、抗自由基这一防御系统, 发挥其抗氧化、抗自由基作用^[46]。Vivancos等^[47]亦证实Res具有较强的清除自由基、抗氧化活性及干扰花生四烯酸代谢的药理作用。ROS是细胞有氧代谢过程中产生的活性氧簇, 如 H_2O_2 、 $O_2^{\cdot-}$ 及 OH^{\cdot} 等, 细胞内ROS的水平变化可引起一系列与细胞凋亡、增殖有关的细胞信号通路的变化, 因此, 提高细胞内ROS水平可引起肿瘤细胞凋亡^[48]。杜琴等^[25]研究发现Res作用于肝癌Hepal-6细胞, 细胞内ROS水平增加, 这提示Res对Hepal-6的抑制作用与活性氧簇的水平相关。Miura等^[49]也证实Res中的多酚氢氧基有抗氧化活性, 能抑制肝微粒体氧化损伤过程中DNA的生成。另外, 国外研究有报道Res的抗氧化活性作用与抑制肝癌细胞侵袭有关^[50]。

3 结论

Res具有多种正向的生物学效应, 在防治肝癌方面具有广阔前景, 但其抗肝癌作用分子机制及体内的运转分布尚不十分明确, 有待进一步揭示。在今后研究需解决很多问题, 如: 提高水溶性差的Res在人体内的生物利用率, 揭示Res药理学及药物代谢学机制, 为其抗肝癌作用的研究及临床应用提供更有力的实验室依据。

4 参考文献

- Simmons JE, Sloane RA, Van Stee EW. Hepatic cholesterol metabolism following exposure to carbon disulfide in phenobarbital-treated rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1989; 18: 678-687 [PMID: 2802672 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27: 80-92 [PMID: 19546545 DOI: 10.1159/000218339]
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 62-65 [PMID: 11124821 DOI: 10.1053/jhep.2001.21041]

- Jeandet P, Douillet-Breuil AC, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 2731-2741 [PMID: 11982391]
- Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275: 218-220 [PMID: 8985016 DOI: 10.1126/science.275.5297.218]
- Campagna M, Rivas C. Antiviral activity of resveratrol. *Biochem Soc Trans* 2010; 38: 50-53 [PMID: 20074034 DOI: 10.1042/BST0380050]
- Kovacic P, Somanathan R. Multifaceted approach to resveratrol bioactivity: Focus on antioxidant action, cell signaling and safety. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 86-100 [PMID: 20716933 DOI: 10.4161/oxim.3.2.11147]
- Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* 2004; 305: 1010-1013 [PMID: 15310905 DOI: 10.1126/science.1098014]
- Queen BL, Tollefsbol TO. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci* 2010; 3: 34-42 [PMID: 20298168]
- Lee M, Kim S, Kwon OK, Oh SR, Lee HK, Ahn K. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 418-424 [PMID: 19185061 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.005]
- Palsamy P, Subramanian S. Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2009; 179: 356-362 [PMID: 19059388 DOI: 10.1016/j.cbi.2008.11.008]
- Shukla SK, Gupta S, Ojha SK, Sharma SB. Cardiovascular friendly natural products: a promising approach in the management of CVD. *Nat Prod Res* 2010; 24: 873-898 [PMID: 20461632 DOI: 10.1080/14786410903417378]
- Shakibaei M, Csaki C, Nebrich S, Mobasheri A. Resveratrol suppresses interleukin-1beta-induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes: potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1426-1439 [PMID: 18606398 DOI: 10.1016/j.bcp.2008.05.029]
- Luna C, Li G, Liton PB, Qiu J, Epstein DL, Challa P, Gonzalez P. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 198-204 [PMID: 19027816 DOI: 10.1016/j.fct.2008.10.029]
- Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett* 2008; 269: 243-261 [PMID: 18550275 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.057]
- Sun ZJ, Pan CE, Liu HS, Wang GJ. Anti-hepatoma activity of resveratrol in vitro. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 79-81 [PMID: 11833076]
- Kuo PL, Chiang LC, Lin CC. Resveratrol-induced apoptosis is mediated by p53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life Sci* 2002; 72: 23-34 [PMID: 12409142]
- 戴维奇, 徐凌, 王锋, 卫巍, 沈杰, 黄银实, 杨丽娟, 何姗姗, 郭传勇. 白藜芦醇对肝癌细胞增殖和凋亡影响及其机制. *现代生物医学进展* 2012; 12: 16-26
- 胡超. 白藜芦醇对HepG2细胞的影响及机制探讨. 长沙: 中南大学, 2012: 1-56

- 21 王广秀, 浦佩玉. 白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展. 国外医学(肿瘤学分册) 2005; 32: 892-896
- 22 Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004; 24: 2783-2840 [PMID: 15517885]
- 23 唐梦君. 白藜芦醇对肝癌Bel-7404细胞增殖、凋亡、侵袭影响机制研究. 海峡医学 2013; 25: 241-243
- 24 Michels G, Wätjen W, Weber N, Niering P, Chovolou Y, Kampkötter A, Proksch P, Kahl R. Resveratrol induces apoptotic cell death in rat H4IIE hepatoma cells but necrosis in C6 glioma cells. *Toxicology* 2006; 225: 173-182 [PMID: 16843582 DOI: 10.1016/j.tox.2006.05.014]
- 25 杜琴, 沈克平, 胡兵, 邓珊. 白藜芦醇对Hepal-6肝癌细胞凋亡和ROS的影响. 中药材 2012; 35: 443-446
- 26 杜琴, 胡兵, 沈克平, 邓珊. 白藜芦醇联合姜黄素对SMMC-7721肝癌细胞作用. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 262-266
- 27 Lucken-Ardjomande S, Martinou JC. Newcomers in the process of mitochondrial permeabilization. *J Cell Sci* 2005; 118: 473-483 [PMID: 15673686 DOI: 10.1242/jcs.01654]
- 28 Tian XM, Zhang ZX. [Resveratrol promote permeability transition pore opening mediated by Ca²⁺]. *Yaoxue Xuebao* 2003; 38: 81-84 [PMID: 12778738]
- 29 晏芳, 李建栋, 俞守义, 聂军. 白藜芦醇诱导HepG2细胞凋亡中线粒体形态功能改变. 实用医学杂志 2009; 25: 1947-1950
- 30 付丽华, 胡玉红, 孙盛梅, 卢北燕. 白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展. 黑龙江医药科学 2006; 29: 98-100
- 31 Kim AL, Zhu Y, Zhu H, Han L, Kopelovich L, Bickers DR, Athar M. Resveratrol inhibits proliferation of human epidermoid carcinoma A431 cells by modulating MEK1 and AP-1 signalling pathways. *Exp Dermatol* 2006; 15: 538-546 [PMID: 16761963 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00445.x]
- 32 于良, 孙中杰, 吴胜利, 潘承恩. 白藜芦醇对小鼠移植性肝癌组织中细胞周期蛋白的影响. 第四军医大学学报 2002; 23: 2172-2174
- 33 黄晓丹, 张秀华, 浦福兴, 薛慧婷, 季国忠. 白藜芦醇对人肝癌细胞SMMC-7721增殖影响的研究. 医学研究生学报 2011; 24: 26-29
- 34 Yu HB, Zhang HF, Zhang X, Li DY, Xue HZ, Pan CE, Zhao SH. Resveratrol inhibits VEGF expression of human hepatocellular carcinoma cells through a NF-kappa B-mediated mechanism. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1241-1246 [PMID: 21410066]
- 35 余海波, 李德宇, 张慧峰. 白藜芦醇抑制肝癌细胞EXJa表达的实验研究. 医药论坛杂志 2010; 31: 61-65
- 36 Zhang Q, Tang X, Lu QY, Zhang ZF, Brown J, Le AD. Resveratrol inhibits hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF expression in human tongue squamous cell carcinoma and hepatoma cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1465-1474 [PMID: 16227395 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0198]
- 37 曾斌, 李胜昔, 曹文涛, 胡光胜, 廖爱军. 白藜芦醇体外对肝癌HepG2细胞分化及P21WAF1/CIP1表达的影响. 中国现代医学杂志 2010; 20: 1130-1133
- 38 Wu BW, Li DF, Ke ZF, Ma D, Li YJ, Gang D, Zheng ZG, Zhang KJ, Zhang YH. Expression characteristics of heparanase in colon carcinoma and its close relationship with cyclooxygenase-2 and angiogenesis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1510-1514 [PMID: 21443112]
- 39 Kundu JK, Shin YK, Surh YJ. Resveratrol modulates phorbol ester-induced pro-inflammatory signal transduction pathways in mouse skin in vivo: NF-kappaB and AP-1 as prime targets. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1506-1515 [PMID: 16999939 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.08.005]
- 40 Khanduja KL, Bhardwaj A, Kaushik G. Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004; 50: 61-65 [PMID: 15228220]
- 41 Gharavi N, El-Kadi AO. tert-Butylhydroquinone is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 365-372 [PMID: 15608132 DOI: 10.1124/dmd.104.002253]
- 42 Wu ML, Li H, Wu DC, Wang XW, Chen XY, Kong QY, Ma JX, Gao Y, Liu J. CYP1A1 and CYP1B1 expressions in medulloblastoma cells are AhR-independent and have no direct link with resveratrol-induced differentiation and apoptosis. *Neurosci Lett* 2005; 384: 33-37 [PMID: 15893423 DOI: 10.1016/j.neulet.2005.04.055]
- 43 Canistro D, Bonamassa B, Pozzetti L, Sapone A, Abdel-Rahman SZ, Biagi GL, Paolini M. Alteration of xenobiotic metabolizing enzymes by resveratrol in liver and lung of CD1 mice. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 454-461 [PMID: 19101601 DOI: 10.1016/j.fct.2008.11.040]
- 44 Was H, Dulak J, Jozkowicz A. Heme oxygenase-1 in tumor biology and therapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 1551-1570 [PMID: 20704546 DOI: 10.2174/1389450111009011551]
- 45 黄笛鸣, 单汉国, 谢文彪. 白藜芦醇对人肝癌细胞转移的影响及其分子机制. 安徽医科大学学报 2013; 48: 1071-1074
- 46 Jang M, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 65-77 [PMID: 10370867]
- 47 Vivancos M, Moreno JJ. Effect of resveratrol, tyrosol and beta-sitosterol on oxidised low-density lipoprotein-stimulated oxidative stress, arachidonic acid release and prostaglandin E2 synthesis by RAW 264.7 macrophages. *Br J Nutr* 2008; 99: 1199-1207 [PMID: 18081942 DOI: 10.1017/S0007114507876203]
- 48 Ho SY, Wu WJ, Chiu HW, Chen YA, Ho YS, Guo HR, Wang YJ. Arsenic trioxide and radiation enhance apoptotic effects in HL-60 cells through increased ROS generation and regulation of JNK and p38 MAPK signaling pathways. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 162-171 [PMID: 21741957 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.06.007]
- 49 Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y. Inactivation of creatine kinase induced by stilbene derivatives. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90: 66-72 [PMID: 12071428 DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.900203.x]
- 50 Kozuki Y, Miura Y, Yagasaki K. Resveratrol suppresses hepatoma cell invasion independently of its anti-proliferative action. *Cancer Lett* 2001; 167: 151-156 [PMID: 11369135]

同行评价
 本文就白藜芦醇抗肝癌作用的机制进行了综述, 收集国内外资料比较全面, 而且条理清晰, 能够从其药理作用的各个方面进行介绍, 可以为同行进行该药物的机制研究提供一个全面信息, 对于科研的意义较好。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

