

基于网络药理学和分子对接探讨白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用机制

吴成宪, 王益, 刘赋斌*

武汉科技大学附属天佑医院, 湖北 武汉 430000

摘要:目的 利用网络药理学及分子对接技术探讨白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用机制。方法 运用 Swiss Target Prediction 和 Target Net 数据库预测白藜芦醇的潜在作用靶点; 检索 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库获取乙型病毒性肝炎相关性肝癌的靶点信息; 通过 Venny 图得到白藜芦醇与乙型病毒性肝炎相关性肝癌的交集靶点。运用 STRING 数据库构建交集靶点的 PPI 网络; 使用 Cytoscape 软件进行网络拓扑分析筛选关键靶点; 利用 Metascape 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因组百科全书 (KEGG) 通路分析; 通过 Cytoscape 建立“药物-靶点-通路”网络探究白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的潜在作用机制。最后通过分子对接明确白藜芦醇与关键靶点的作用机制。结果 预测得到白藜芦醇靶点 496 个, 筛选、去重得到疾病靶点 1 018 个, 最后得到交集靶点 48 个。排名前 10 位的关键靶点分别为肿瘤坏死因子 (TNF)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、表皮生长因子受体 (EGFR)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、趋化因子 C-X-C-基元受体 4 (CXCR4)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1 (HSP90AB1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、酪氨酸激酶受体 (KDR)、雌激素受体 α (ESR1)。GO 和 KEGG 富集分析主要指向磷酸化过程、细胞迁移等功能, 参与的信号传导通路主要包括癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、趋化因子信号通路、白细胞介素 (IL)-17 信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路; 低氧诱导因子 (HIF)-1 信号通路等。分子对接结果显示白藜芦醇与关键靶点对接结合能均小于 0。结论 白藜芦醇可能通过 TNF、Bcl-2、CXCR4、EGFR 等多个靶点, 从而调节 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路等多条信号通路, 进而抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡等来发挥治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用。

关键词: 白藜芦醇; 乙型病毒性肝炎相关性肝癌; 网络药理学; 分子对接; 肿瘤坏死因子; 基质金属蛋白酶 9; 表皮生长因子受体; B 淋巴细胞瘤-2

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0317-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.007

Mechanism of resveratrol in treatment of hepatocellular carcinoma associated with viral hepatitis B based on network pharmacology and molecular docking

WU Chengxian, WANG Yi, LIU Fubin

Tianyou Hospital affiliated to Wuhan University of Science & Technology, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of resveratrol in treatment of hepatitis B virus-related liver cancer by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** Swiss Target Prediction and Target Net database were used to predict the potential targets of resveratrol. GeneCards, OMIM, and DisGeNET database were searched to obtain the target information of hepatitis B-related liver cancer. The intersection targets of resveratrol and hepatitis B-related liver cancer were obtained by Venny diagram. PPI network of intersection targets was constructed by STRING database. Cytoscape software was used for network topology analysis to screen key targets. GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were performed on the intersection targets using the Metascape database. “Drug-target-pathway” network was established by Cytoscape to explore the potential mechanism of resveratrol in treatment of hepatitis B-related liver cancer. Mechanism of action of resveratrol and key targets was further clarified by molecular docking. **Results** A total of 496 resveratrol targets were predicted, 1 018 disease targets were obtained by screening and

收稿日期: 2023-10-23

基金项目: 武汉市知识创新专项项目-曙光计划项目 (2023020201020406)

作者简介: 吴成宪, 男, 硕士研究生, 研究方向为肝胆胰外科。E-mail: wuchengxian02@163.com

*通信作者: 刘赋斌, 男, 研究方向为肝胆胰外科。E-mail: 347360963@qq.com

deduplication, and 48 intersection targets were finally obtained. The top 10 key targets were TNF, MMP9, EGFR, Bcl-2, CXCR4, HSP90AA1, HSP90AB1, PTGS2, KDR, and ESR1. GO and KEGG enrichment analysis mainly focused on phosphorus metabolism, cell migration and other functions. The signal transduction pathways involved mainly included pathways in cancer, lipids and atherosclerosis, chemokine signaling pathway, IL-17 signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, HIF-1 signaling pathway, etc. Results of molecular docking showed that the binding energy of resveratrol to key targets was less than 0. **Conclusion** Resveratrol may regulate AGE-RAGE signaling pathway, IL-17 signaling pathway and other signaling pathways through multiple targets such as TNF, Bcl-2, CXCR4, EGFR, etc. Thereby inhibiting tumor cell proliferation, inhibiting tumor angiogenesis, and promoting tumor cell apoptosis to play a role in treatment of hepatitis B-related liver cancer.

Key words: resveratrol; hepatitis B virus-related liver cancer; network pharmacology; molecular docking; TNF; MMP9; EGFR; Bcl-2

肝细胞癌已成为世界范围内癌症死亡的主要原因。乙型病毒性肝炎是由于乙型肝炎病毒 (HBV) 感染导致, 可引起个体患肝细胞癌的风险增加^[1-2]。既往研究表明, 我国是全球乙肝患者数量最多的国家, 乙型病毒性肝炎患者的肝脏疾病进展与病毒的活性复制密切相关, 发展到一定程度会引发肝细胞癌变^[3-5]。这对人类的生存造成了极大的威胁, 目前治疗肝癌的主要手段是肝切除术, 此外, 新辅助治疗、辅助治疗、靶向治疗、免疫治疗等近年来也逐渐兴起。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物, 是许多植物受到刺激时产生的一种抗毒素。既往研究表明葡萄内含有较为丰富的白藜芦醇^[6], 而体外实验及动物实验结果显示白藜芦醇有抗氧化、抗炎、抗癌及心血管保护等作用^[7-11]。研究表明, 白藜芦醇可能通过调节蛋白激酶 B (Akt) 信号通路来治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌, 但其内在机制仍不明确^[12-13]。

网络药理学是一门综合了药理学和计算机科学的交叉学科, 其基于生物网络平衡原理, 用以解释疾病的病理生理过程^[14]。通过对广泛数据库的深入挖掘, 建立了一个复杂的“药物-靶点-疾病”相互作用网络, 着重强调了多靶点和多信号通路的调控机制。这一领域为中西医结合治疗提供了深远的理论指导。本研究运用网络药理学和分子对接技术对白藜芦醇在治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌中的潜在靶点和信号通路进行了预测, 并揭示了其可能的作用机制。这些结果为未来的临床应用和深入研究提供了重要的学术支持。

1 材料与方法

1.1 白藜芦醇靶点的筛选

通过数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 得到化合物白藜芦醇化学结构, 并保存对应 Canonical SMILES 号, 将得到的白藜芦醇的 SMILES 号分别输入到 Swiss Target Prediction

(<https://swisstargetprediction.ch>) 和 Target Net 数据库 (<https://targetnet.scbdd.com>) 中, 种属定义为“Homo sapiens”“probability>0”, 剔除重复靶点后筛选得到白藜芦醇的潜在靶点。

1.2 乙型病毒性肝炎相关性肝癌的靶点筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库对关键词“hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma”进行检索, 种属定义为“Homo sapiens”“score>0”, 剔除重复靶点后筛选得到乙型病毒性肝炎相关性肝癌的潜在靶点。

1.3 “药物-疾病-靶点”网络分析

将数据库预测的白藜芦醇的靶点和乙型病毒性肝炎相关性肝癌的靶点分别上传到 Venny 2.1.0 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), 得到白藜芦醇和乙型病毒性肝炎相关性肝癌的交集靶点, 并绘制白藜芦醇与乙型病毒性肝炎相关性肝癌的交集靶点韦恩图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建与分析

将筛选出的白藜芦醇与乙型病毒性肝炎相关性肝癌交集靶点, 导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>), 种属定义为“Homo sapiens”进行分析, 构建交集靶点的 PPI 网络, 其阈值取“medium confidence”得到靶蛋白相互作用的核心网络关系, 将结果导出为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.7.2 软件包, 进一步绘制药物靶蛋白和疾病 PPI 网络图。通过网络拓扑分析插件 (Cytohubba) 进行拓扑分析和计算, 得到各个靶点的 degree 值, 筛选得到排名前 10 名的靶标蛋白为核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 和京都基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

为了解释核心靶点对基因功能的影响, 将以上选取的白藜芦醇和乙型病毒性肝炎相关性肝癌交

集靶点导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org>) 中, 以 $P < 0.05$ 为筛选条件, 获得了对应的 GO 和 KEGG 通路富集的结果, 进一步使用“微生信”平台对 GO 分析与 KEGG 富集分析进行可视化。随后进行“药物-靶点-通路”互作网络的建立。

1.6 分子对接

通过进一步在 PubChem 数据库 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> 检索获取白藜芦醇的 3D 结构式。在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 将前 10 位核心靶点的 PDB 格式进行下载。使用 Pymol 软件对核心靶点去水和去配体, 并保存。利用 Autodock 软件将 degree 值前 10 位核心靶点分别与白藜芦醇进行分子对接, 将对接结果导入 PyMOL 进行可视化。

2 结果

2.1 白藜芦醇药物靶点及乙型病毒性肝炎相关性肝癌疾病靶点的获取

从 Swiss Target Prediction 与 Target Net 数据库得到白藜芦醇相关基因 496 个; 从 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库筛选得到乙型病毒性肝炎相关性肝癌的基因整合去重后得到 1018 个基因。

2.2 白藜芦醇药物靶点及乙型病毒性肝炎相关性肝癌疾病交集靶点的获取

将得到的白藜芦醇与乙型病毒性肝炎相关性肝癌靶点取交集并绘制韦恩图, 得到交集靶点 48 个, 见图 1。

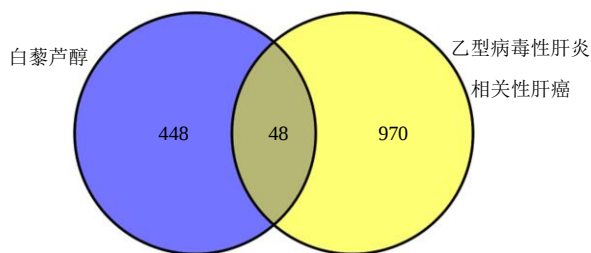


图 1 白藜芦醇与乙型病毒性肝炎相关性肝癌靶点 Venn 图
Fig. 1 Venn diagram of resveratrol and hepatitis B virus-related liver cancer targets

2.3 PPI 网络分析及关键靶点筛选

在 STRING 网站中提交白藜芦醇-乙型病毒性肝炎相关性肝癌交集靶点进行 PPI 网络构建, 物种选择为“Homo Sapiens”和“ $P < 0.05$ ”, 隐藏在网络图中未连接的点, 最低置信度为 0.400, 见图 2。导出为“tsv”格式文件, 将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 对 PPI 网络进行可视化, 然后使用 Cytoscape 中的 Cytohubba 进行拓扑参数分析, degree 值越高表

示该节点在所有靶点中越重要, 取 degree 值前 10 位的靶点为关键靶点, 依次为肿瘤坏死因子(TNF)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、表皮生长因子受体(EGFR)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、趋化因子 C-X-C-基元受体 4 (CXCR4)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1 (HSP90AB1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、激酶插入区受体 (KDR)、雌激素受体 α (ESR1), 见图 3。

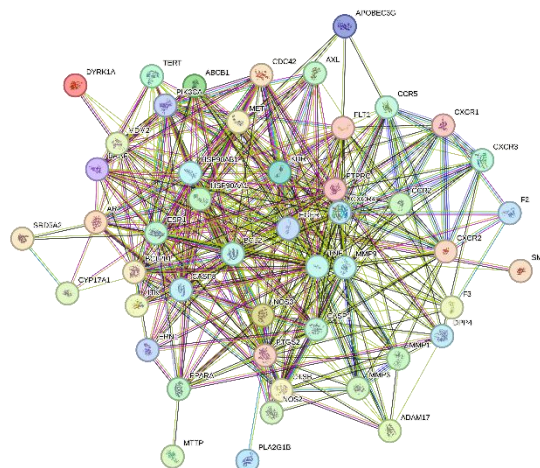


图 2 交集靶点的 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of intersection targets

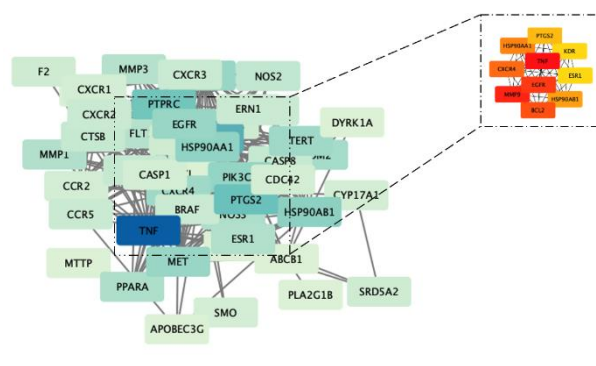


图 3 基于 degree 算法排名前 10 位的核心靶点
Fig. 3 Top 10 core targets based on degree algorithm

2.4 GO 和 KEGG 通路富集分析

将白藜芦醇药物靶点及乙型病毒性肝炎相关性肝癌疾病交集靶点导入 Metascape 数据库, 设定 $P < 0.01$ 为筛选条件, 分别进行 GO 分析与 KEGG 富集分析, 得到 446 个分子功能 (MF)、3 148 个生物过程 (BP)、285 个细胞组分 (CC) 和 205 条信号通路, 其中 MF 前 8 位的分别是 C-C 趋化因子受体活性、一氧化氮合酶调节子活性、内肽酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白结构域特异性结合、泛素蛋白连接酶结合、病毒受体活性、转录共激活因

子结合。BP 前 8 位分别是磷代谢过程的正调控、细胞迁移的正向调控、对无机物的响应、对激素的反应、第二信使介导的信号、管的形态发生、细胞对脂质的反应、组织形态发生。CC 前 8 位分别是质膜外侧、膜筏、胞体、细胞投射膜、细胞外基质、黏着斑、核膜、内质网腔。

KEGG 富集分析以 P 值由小到大的顺序排列，结果癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、前列腺

癌、癌症中的蛋白聚糖、趋化因子信号通路、白细胞介素 (IL)-17 信号通路、人巨细胞病毒感染、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 - 晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路；缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等。使用“微生信”平台对 GO、KEGG 富集分析得到的结果绘制气泡图，见图 4。进一步绘制“药物 - 靶点 - 通路”互作网络，见图 5。

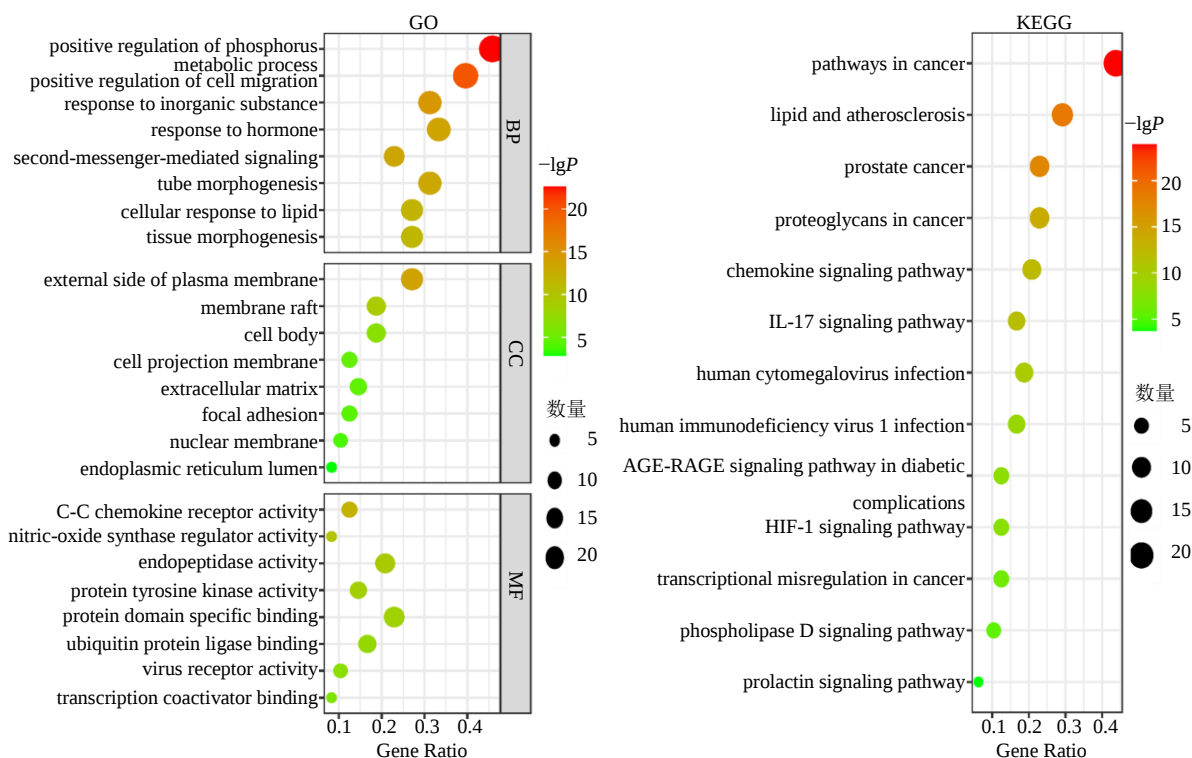


图 4 交集靶点的 GO 和 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 GO and KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets

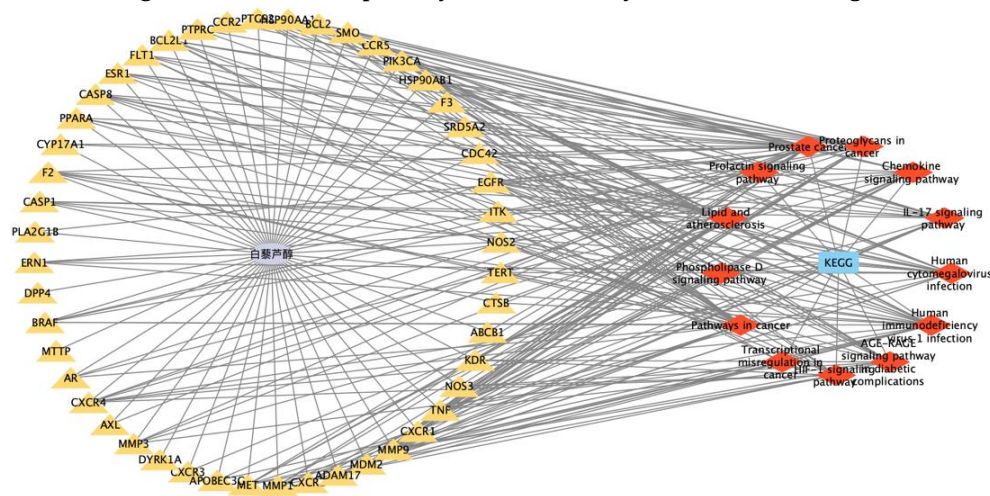


图 5 “药物 - 靶点 - 通路”互作网络

Fig. 5 “Drug - target - pathway”interaction network

2.5 分子对接分析

对 Cytoscape 使用拓扑分析得到的 10 个关键靶标 TNF、MMP9、EGFR、Bcl-2、CXCR4、HSP90AA1、HSP90AB1、PTGS2、KDR、ESR1，分别和白藜芦醇进行分子对接，对接结合能均小于 0，结合能越小则越容易结合，结合能越小配体与靶点之间的结合越稳定，对接结合能见表 1。利用 Autodock4 导出的对接化合物结果导入 Pymol 中，利用 Pymol 对化合物进行分子三维展示，见图 6。

表 1 核心靶点的分子对接结合能

Table 1 Molecular docking binding energy of core targets

靶点	PDB ID	结合能/(kcal mol ⁻¹)
TNF	1tnf	-5.38
MMP9	1gkc	-4.81
EGFR	1m14	-3.68
BCL2	2o21	-4.66
CXCR4	3odu	-4.47
HSP90AA1	1uyi	-4.67
HSP90AB1	6n8w	-4.64
PTGS2	5kir	-5.45
KDR	1y6a	-5.12
ESR1	1ere	-5.18

3 讨论

白藜芦醇是多酚类型化合物的一种，其具有抗癌、抗菌、抗炎等药理作用^[15]，既往的研究表明，白藜芦醇具备多种影响癌细胞生物学行为的特性，包括对癌细胞的增殖、凋亡和血管生成过程的干预，这些作用可显著地抑制多种肿瘤的发展^[16-17]。此外，白藜芦醇还能够逆转癌细胞对多种药物的耐药性；当与临床药物联合使用时，白藜芦醇不仅能够提高癌细胞对化疗药物的敏感性^[18-19]，还以剂量相关性的方式刺激淋巴细胞减少、IL-2 的释放，增加 IL-4 的分泌，从而进一步增强抗癌治疗效果^[20]。本研究基于网络药理学研究白藜芦醇对乙型病毒性肝炎相关性肝癌的潜在作用机制，完成了药物及疾病的靶点筛选、PPI 分析、功能富集分析、药物-疾病-靶点-通路分析、分子对接模型的构建。利用生物信息学数据库，确定了 48 个白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的靶基因，这表明白藜芦醇对乙型病毒性肝炎相关性肝癌具有一定的抗癌作用。通过 Cytoscape 的拓扑分析显示，TNF、MMP9、EGFR、Bcl-2、CXCR4、HSP90AA1、

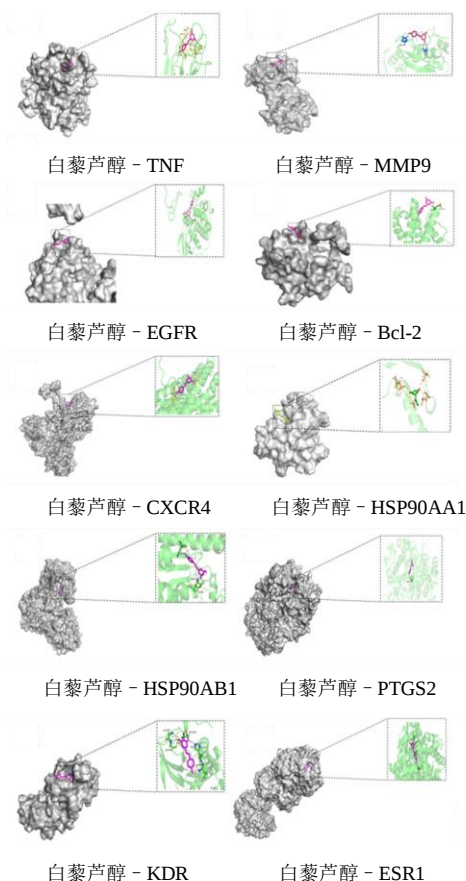


图 6 白藜芦醇与关键靶点的分子对接三维示意图

Fig. 6 3D schematic diagram of molecular docking of resveratrol with key targets

HSP90AB1、PTGS2、KDR、ESR1 为白藜芦醇对乙型病毒性肝炎相关性肝癌作用的关键靶点。既往的研究表明白藜芦醇通过调节 TNF- β 信号通路，从而抑制 MMP9、CXCR4 在肿瘤细胞中的激活^[21-22]。此外，NK 细胞通过释放 TNF- α 等抗癌细胞因子来诱导肿瘤细胞凋亡^[23]，而白藜芦醇能增强 NK 细胞的活性及抗癌能力^[24]。EGFR 过度活化会引起磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路的过度活化，从而引起肿瘤细胞的增殖^[25]。在体外实验中，白藜芦醇处理人子宫癌细胞系 (HeLa) 细胞，发现 HeLa 细胞中 EGFR 显著下调^[26]，这表明白藜芦醇能够下调 EGFR 从而抑制肿瘤细胞的增殖。有研究表明，白藜芦醇能够增加肿瘤蛋白 p53 与 p53 靶基因的表达，其中就包括了 Bcl-2^[27-28]，从而促进肿瘤细胞的凋亡^[29]。既往的研究表明，白藜芦醇具有抗肿瘤作用，而热休克蛋白 (HSP) 的缺失，能够增强白藜芦醇对癌细胞的促凋亡作用^[30]，相反 HSP 的激活反而能够抑制细胞凋亡^[31]。Che 等^[32]研究表

明,白藜芦醇通过降低 PTGS2 从而抑制肝细胞癌的进展和促进细胞凋亡。Kiamehr 等^[33]的研究表明低剂量的白藜芦醇可促进血管生成,而高剂量的白藜芦醇会抑制 VEGFR-2 磷酸化、抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡。有研究表明,在人肝癌样本中 ESR1 的表达上调,而在体外使用白藜芦醇处理人肝癌细胞发现 ESR1 表达下调,这提示 ESR1 可能作为白藜芦醇发挥抗肝癌的药物靶点^[34]。

GO 功能富集分析显示,交集靶点主要参与的 BP 包括磷代谢过程的正调控、细胞迁移的正向调控、对无机物的响应;参与的 MF 主要包括 C-C 趋化因子受体活性、一氧化氮合酶调节子活性、内肽酶活性等;CC 主要包括质膜外侧、膜筏、胞体、细胞投射膜、细胞外基质等。KEGG 富集通路分析显示,白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的主要作用通路包括癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、前列腺癌、癌症中的蛋白聚糖、趋化因子信号通路、IL-17 信号通路等。蛋白聚糖在癌症血管生成、增殖、侵袭和转移中起着重要作用^[35],此外,蛋白聚糖通过影响细胞代谢、调节细胞生长和凋亡信号、促进细胞侵袭和参与免疫破坏的作用来促进肝癌的发生与发展^[36]。趋化因子在先天性与适应性免疫中起积极作用,其由 CXC、CC、C 或 CX3C 亚型组成^[37],CXCR4 常常在恶性肿瘤中过度表达,CXCRL12/CXCR4 轴通过调节血管生成,诱导上皮间充质转化,从而促进癌症的进展与转移^[38]。近来越来越多的研究表明 IL-17 在癌症的形成中起重要作用^[39],其中的 IL-17A 是一种促进肿瘤生长的细胞因子,有研究表明 IL-17A 阻断剂可预防高危患者发生肝细胞癌^[40-41]。有学者提出,IL-17 同样能够通过促进组织慢性炎症来加快肿瘤的发生与发展^[42]。在动物实验中,人巨细胞病毒(CMV)能够限制肿瘤细胞增殖并增强肿瘤细胞凋亡,此外,有很多的实验模型发现,CMV 感染能够减缓肿瘤细胞增殖并促进内在半胱天冬酶癌细胞凋亡^[43],1 项研究中同样发现在肝癌患者接受肝移植后,CMV 感染能够降低肝癌的复发风险^[44]。在人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)感染患者中,常常伴随着 HBV 感染,是肝细胞癌发生的最重要危险因素^[45]。AGE 与其受体 RAGE 结合能增加氧化应激和炎症反应,这共同促进肿瘤的发生^[46]。此外,AGEs-RAGE 信号通路通过对细胞凋亡的负反馈调节和对自噬、坏死性凋亡等促生存机制介导的 DAMPs 释放来促进癌细胞的

生长^[47]。HIF-1 是在缺氧癌细胞中代谢重编程的关键调节剂,癌细胞在缺氧状态下发生代谢重编程,进而促进肿瘤细胞的存活与增殖^[48]。

分子对接结果显示,白藜芦醇与核心靶点(TNF、MMP9、EGFR、Bcl-2、CXCR4、HSP90AA1、HSP90AB1、PTGS2、KDR、ESR1)具有良好的对接活性,这表明白藜芦醇可能是通过作用于 TNF、BCL2、CXCR4、EGFR 等核心靶点来调节 AGE-RAGEs 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、趋化因子通路等多条信号通路来发挥治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用。

综上,通过网络药理学与分子对接的方式,预测了白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌多靶点、多通路的机制,总结出白藜芦醇可能通过 TNF、BCL2、CXCR4、EGFR 等多个靶点,调节 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、趋化因子通路等多条信号通路,进而抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡等来发挥治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Global Burden Of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 524-548.
- [2] Rizzo G E M, Cabibbo G, Craxi A. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 986.
- [3] 朱立娜,徐锋.乙型病毒性肝炎相关性肝癌患者手术预后的影响因素 [J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(5): 725-727.
- [4] 徐佰国,韩涛,向慧玲.慢性乙型病毒性肝炎相关性肝癌危险因素及预测因子研究进展 [J]. *吉林医学*, 2021, 42(2): 478-481.
- [5] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 7.
- [6] He Y H, Wang H, Lin S L, *et al.* Advanced effect of curcumin and resveratrol on mitigating hepatic steatosis in metabolic associated fatty liver disease via the PI3K/AKT/mTOR and HIF-1/VEGF cascade [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115279.
- [7] Hecker A, Schellnegger M, Hofmann E, *et al.* The impact

- of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging [J]. *Int Wound J*, 2022, 19(1): 9-28.
- [8] Nadile M, Retsidou M I, Gioti K, *et al.* Resveratrol against cervical cancer: evidence from *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5273.
- [9] Zivarpour P, Reiner Ž, Hallajzadeh J, *et al.* Resveratrol and cardiac fibrosis prevention and treatment [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23(2): 190-200.
- [10] 杨萍. 白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(4): 1311-1320.
- [11] 张文静, 徐浩群, 李冲, 等. 白藜芦醇对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(22): 7564-7576.
- [12] Park S, Lim J, Kim J R, *et al.* Inhibitory effects of resveratrol on hepatitis B virus X protein-induced hepatocellular carcinoma [J]. *J Vet Sci*, 2017, 18(4): 419-429.
- [13] Jose-Abrego A, Rivera-Iñiguez I, Torres-Reyes L A, *et al.* Anti-hepatitis B virus activity of food nutrients and potential mechanisms of action [J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(4): 100766.
- [14] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [15] 马姜嫄, 李智新, 王志忠, 等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(12): 787-792.
- [16] Pasquariello R, Verdile N, Brevini T A L, *et al.* The role of resveratrol in mammalian reproduction [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4554.
- [17] 王真, 陈立伟. 白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 445-452.
- [18] Honari M, Shafabakhsh R, Reiter R J, *et al.* Resveratrol is a promising agent for colorectal cancer prevention and treatment: Focus on molecular mechanisms [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 180.
- [19] Chhabra G, Singh C K, Amiri D, *et al.* Recent advancements on immunomodulatory mechanisms of resveratrol in tumor microenvironment [J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1343.
- [20] Mestre Citrinovitz A C, Langer L, Strowitzki T, *et al.* Resveratrol enhances decidualization of human endometrial stromal cells [J]. *Reproduction*, 2020, 159(4): 453-463.
- [21] Buhrmann C, Yazdi M, Popper B, *et al.* Resveratrol chemosensitizes TNF- β -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 888.
- [22] Buhrmann C, Yazdi M, Popper B, *et al.* Induction of the epithelial-to-mesenchymal transition of human colorectal cancer by human TNF- β (lymphotoxin) and its reversal by resveratrol [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 704.
- [23] Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 946.
- [24] Chen L, Musa A E. Boosting immune system against cancer by resveratrol [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5514-5526.
- [25] Shi X, Wang J J, Lei Y, *et al.* Research progress on the PI3K/AKT signaling pathway in gynecological cancer (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4529-4535.
- [26] Pani S, Mohapatra S, Sahoo A, *et al.* Shifting of cell cycle arrest from the S-phase to G₂/M phase and downregulation of EGFR expression by phytochemical combinations in HeLa cervical cancer cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(1): e22947.
- [27] Qin H, Zhang H, Zhang X P, *et al.* Resveratrol attenuates radiation enteritis through the SIRT1/FOXO3a and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 554: 199-205.
- [28] Merlin J P J, Rupasinghe H P V, Dellaire G, *et al.* Role of dietary antioxidants in p53-mediated cancer chemoprevention and tumor suppression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9924328.
- [29] Liu Z L, Wu X H, Lv J J, *et al.* Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9 [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4): 3783-3789.
- [30] Uçar E Ö, Şengelen A, Kamalı E M. Hsp27, Hsp60, Hsp70, or Hsp90 depletion enhances the antitumor effects of resveratrol via oxidative and ER stress response in human glioblastoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115409.
- [31] Meng T T, Deng J Y, Xiao D F, *et al.* Protective effects and potential mechanisms of dietary resveratrol supplementation on the spleen of broilers under heat stress [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 821272.
- [32] Che L, Wu J S, Du Z B, *et al.* Targeting mitochondrial COX-2 enhances chemosensitivity via drp1-dependent remodeling of mitochondrial dynamics in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 821.
- [33] Kiamehr P, Shahidi M, Samii A, *et al.* Dual effects of resveratrol on the expression and secretion of angiogenic factors [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2022, 11(1): 16-30.
- [34] Zhao F L, Qin J R, Liang Y J, *et al.* Exploring anti-liver cancer targets and mechanisms of oxyresveratrol: *In silico* and verified findings [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9939-9948.
- [35] Park J S, Burckhardt C J, Lazcano R, *et al.* Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture [J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 621-626.

- [36] Wei J F, Hu M L, Huang K T, *et al.* Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in cancer development and progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5983.
- [37] Hu L T, Deng W J, Chu Z S, *et al.* Comprehensive analysis of CXCR family members in lung adenocarcinoma with prognostic values [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 259.
- [38] Zhou W Q, Guo S C, Liu M L, *et al.* Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(17): 3026-3041.
- [39] Li X X, Bechara R, Zhao J J, *et al.* IL-17 receptor-based signaling and implications for disease [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [40] Gomes A L, Teijeiro A, Burén S, *et al.* Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 161-175.
- [41] Ma H Y, Yamamoto G, Xu J, *et al.* IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 946-959.
- [42] McGeachy M J, Cua D J, Gaffen S L. The IL-17 family of cytokines in health and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892-906.
- [43] Kumar A, Coquard L, Pasquereau S, *et al.* Tumor control by human cytomegalovirus in a murine model of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16012.
- [44] Hsu P J, Hung H C, Lee J C, *et al.* Human cytomegalovirus is associated with lower HCC recurrence in liver transplant patients [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(6): 4281-4290.
- [45] Nunnari G, Berretta M, Pinzone M R, *et al.* Hepatocellular carcinoma in HIV positive patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(9): 1257-1270.
- [46] El-Far A H, Sroga G, Jaouni S K A, *et al.* Role and mechanisms of RAGE-ligand complexes and RAGE-inhibitors in cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3613.
- [47] Waghela B N, Vaidya F U, Ranjan K, *et al.* AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 585-598.
- [48] Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, *et al.* Cancer cell metabolism in hypoxia: Role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5703.

【责任编辑 高源】