

白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展

李非鸿¹, 王 宇^{2*}

1. 陕西中医药大学 基础医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学 医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 白藜芦醇是一种二苯乙烯类化合物, 主要来源于葡萄、花生、蓝莓等植物, 在抗肿瘤方面展现出巨大潜力, 不仅能够抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 还能抑制肿瘤侵袭与转移、抑制外泌体分泌、增强放化疗敏感性、调节肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用。综述了白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展, 探讨其在肿瘤治疗中的应用潜力。

关键词: 白藜芦醇; 抗肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 细胞转移; 外泌体分泌; 化疗敏感性; 肿瘤微环境

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)05 - 1315 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.036

Research progress on antitumor of resveratrol

LI Feihong¹, WANG Yu²

1. School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Resveratrol is a stilbene compound mainly derived from plants such as grapes, peanuts, blueberries, etc. Resveratrol has shown great potential in anti-tumor activities. Resveratrol not only inhibits tumor cell proliferation and induces tumor cell apoptosis, but also inhibits tumor invasion and metastasis, suppresses exosome secretion, enhances chemoradiotherapy sensitivity, and regulates the tumor microenvironment to exert anti-tumor effects. This article reviews the research progress on the anti-tumor effects of resveratrol and explores its potential applications in tumor treatment.

Key words: resveratrol; antitumor; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; cell metastasis; exosome secretion; chemoradiotherapy sensitivity; tumor microenvironment

随着全球癌症发病率的持续上升, 寻找高效、低毒的抗肿瘤药物已经成为医学界亟待解决的重大课题。据美国癌症协会统计, 到 2024 年, 美国有 2 001 140 例新发癌症病例和 611 720 例癌症死亡, 且这一数字仍可能不断增长^[1]。传统化疗药物虽能在一定程度上抑制肿瘤生长, 但其不良反应大、易产生耐药性等问题, 限制了其临床应用。因此, 开发新型抗肿瘤药物, 特别是具有多靶点、多机制作用的天然产物成为了当前抗肿瘤研究的重要方向。白藜芦醇是一种二苯乙烯类化合物, 主要来源于葡萄、花生、蓝莓等植物, 化学名称为 3,4',5-三羟基-1,2-二苯基乙烯(3,4',5-芪三酚), 化学结构上具有 2

个苯环, 通过 1 个乙烯基相连。白藜芦醇在自然界中有自由态和糖苷 2 种形态, 分为顺式和反式异构体, 反式异构体具有高稳定性和高活性的特点, 而顺式异构体则恰恰相反。白藜芦醇在抗肿瘤方面展现出巨大潜力, 不仅能够抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 还能抑制肿瘤侵袭与转移、抑制外泌体分泌、增强放化疗敏感性、调节肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用。本文综述了白藜芦醇抗肿瘤作用的研究进展, 探讨其在肿瘤治疗中的应用潜力。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 调控相关基因表达

肿瘤细胞增殖是肿瘤发生和发展过程中的关

收稿日期: 2025-02-10

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81402344); 陕西省自然科学基金面上项目(2023JC-YB-745); 秦创原中医药产业创新聚集区项目(L2024-QCY-ZYYJJQ-X143)

作者简介: 李非鸿(1998—), 男, 陕西榆林人, 硕士研究生, 从事中医药防治恶性肿瘤研究。E-mail: 1431566517@qq.com

*通信作者: 王 宇(1982—), 男, 教授, 硕士研究生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤研究。E-mail: wangyu541ban@sina.com

键环节,涉及多个特定基因表达。Zhu 等^[2]用 0、10、25、50、75、100、150、200、300 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理人卵巢癌 A2780 细胞发现, A2780 细胞增殖速率随着白藜芦醇质量浓度的增加而降低,其机制可能与 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络在 A2780 人卵巢癌细胞中的调控有关。Kocabas 等^[3]发现 10~100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理人甲状腺癌细胞系 B-CPAP 细胞 24、48、72 h, 48、72 h 后白藜芦醇的 IC₅₀ 值分别为 18.7、56.8 $\mu\text{mol/L}$, 同时导致 *BRAF* mRNA 降低 1.5 倍, *ERK* mRNA 降低 5.5 倍, *NIS* mRNA 增加 3 倍, 表明白藜芦醇不仅可以抑制甲状腺癌细胞增殖, 也可以通过减少 *BRAF* 和 *ERK* mRNA 和蛋白质表达同时增加 *NIS* mRNA 和蛋白质表达来加强肿瘤治疗的预后效果。王晓东等^[4]研究发现长链非编码 RNA-尿路上皮癌抗原 1 (LncRNA-UCA1) 过表达可以促进非小细胞肺癌细胞系的增殖、迁移和侵袭, 并抑制细胞凋亡, 而白藜芦醇可以显著抑制该效应, 并下调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 β -catenin、CyclinD1、c-myc 蛋白表达。白藜芦醇还通过降低 β -catenin 的表达并干扰长链非编码 RNA MALAT1 阻断 β -catenin 核易位来抑制肿瘤细胞增殖^[5]。有研究发现白藜芦醇通过抑制 USP28 表达和 MAPK/ERK 信号通路促进 Lin28A 通过蛋白酶体途径降解, 从而下调 Lin28A 表达^[6]。

1.2 阻滞细胞周期, 调控细胞周期相关蛋白

白藜芦醇可以通过阻滞细胞周期来抑制肿瘤细胞增殖, 因此李丽媛等^[7]用白藜芦醇处理人白血病 HL-60 细胞, 用流式细胞仪检测细胞周期发现 G₂/M 期细胞数与对照组比较显著减少, 同时白藜芦醇可能通过下调 SIX1 抑制 HL-60 细胞增殖、诱导其凋亡, 具体机制可能是通过下调 SIX1 的表达而抑制细胞周期蛋白 CyclinD1 的表达、诱导凋亡相关蛋白 p53 和 p21 表达。另有研究发现将前列腺癌细胞系 PC3 细胞和 C42B 细胞与 0、10、20、30、40、50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇一起培养 72 h, 用 MTT 法测得白藜芦醇可以显著抑制 PC3 和 C42B 细胞增殖, 并诱导细胞凋亡, 对比发现白藜芦醇对 C42B 细胞具有更强抑制作用^[8]。Taher 等^[9]分别用替沃扎尼、白藜芦醇和替沃扎尼-白藜芦醇组合处理人肾癌细胞系 ACHN 细胞, 流式细胞术检测细胞凋亡率分别为 38.39%、14.74%、66.06%, subG1 率分别为 8.25%、5.12%、15.6%, 表明白藜芦醇与替沃扎尼合用可以促进肿瘤细胞凋亡, 将细胞周期阻滞在 G₁/S 期。

1.3 抑制信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 和核因子- κ B (NF- κ B)

STAT3、NF- κ B 在细胞增殖、凋亡、免疫调节、肿瘤和炎症反应中发挥关键作用, 两者都可以激活与细胞增殖相关基因, 如细胞周期蛋白 (Cyclins)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK), 从而促进细胞增殖。Duan 等^[10]通过体外实验发现白藜芦醇呈剂量和时间相关抑制人胰腺癌细胞 PANC-1 和 BxPC-3 细胞中 STAT3、NF- κ B 磷酸化水平, 但对总 STAT3 和 NF- κ B 无显著影响, 表明白藜芦醇部分通过抑制 STAT3 和 NF- κ B 信号通路抑制肿瘤细胞增殖。

1.4 抑制细胞呼吸代谢

在前列腺癌、乳腺癌和肺癌等肿瘤中醛酮还原酶 1C3 (AKR1C3) 表达会异常升高。Wang 等^[11]通过体外实验发现白藜芦醇显著抑制肝细胞癌细胞呼吸代谢, 抑制其增殖, 同时会下调 AKR1C3 表达进一步增强白藜芦醇对肝细胞癌的作用。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

通过激活抑癌基因促进肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤的一种重要方法。经研究证实白藜芦醇可以通过激活抑癌基因来诱导肿瘤细胞凋亡。Liu 等^[12]研究发现白藜芦醇增强了肿瘤蛋白 p53 和 p53 靶基因的表达, 从而诱导肿瘤细胞凋亡。Fan 等^[13]分别用 0、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理非小细胞肺癌 A549 细胞 24、48、72 h, 并使用 MTT 比色法测定细胞活力, 结果显示白藜芦醇以剂量和时间相关显著降低 A549 细胞的活力, 同时, 流式细胞术和 TUNEL 法检测结果显示, 白藜芦醇处理后凋亡细胞数量增加, 半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 激活, B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 表达上调, B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 表达下调。TAOK1 是一种丝裂原活化蛋白激酶 (MAP3K) 家族成员, 在食管鳞状细胞癌 (ESCC) 组织和细胞系中上调, 而白藜芦醇可以靶向 ESCC 中的 TAOK1, 与 TAOK1 直接结合并降低 TAOK1 的激酶活性, 进而抑制细胞增殖, 诱导细胞周期停滞和凋亡^[14]。此外, 白藜芦醇还可以通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路诱导肿瘤细胞凋亡。赵宇等^[15]用白藜芦醇处理人肝癌细胞株 HepG2 后发现细胞内 P13K、p-Akt、mTOR 活性降低, 推测其机制可能与白藜芦醇抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的活性, 促进自噬, 进而促进肿瘤细胞凋亡有关。白藜芦醇还可以通过激活 SIRT1/FOXQ1/ATG16L 信号通路, 上调促凋亡蛋白

Bax 的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl2 表达,自噬抑制剂 3-MA 可以有效逆转该过程^[16]。另外 Zhang 等^[17]发现白藜芦醇对人结直肠癌细胞系 HT29 和 HCT116 细胞有剂量相关细胞毒性,铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (fer-1) 可保护细胞免受白藜芦醇诱导的死亡,表明铁死亡在白藜芦醇的细胞毒性中起作用。白藜芦醇还可以显著抑制人卵巢腺癌细胞 SKOV-3 的活力,进而促进其凋亡,顺铂 (DDP) 与白藜芦醇共处理 SKOV-3,经过 48 h 后,显著增强了 Caspase-9 和 Caspase-3 裂解以及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 激活,同时可以将 SKOV-3 细胞周期阻滞在 S 期^[18]。有研究发现白藜芦醇联合他莫昔芬代谢物或曲妥珠单抗会分别降低雌激素受体 (ER) 和人表皮生长因子受体 2 型 (HER2) 阳性乳腺癌细胞的细胞活力,其机制可能与诱导细胞凋亡有关,白藜芦醇降低 ER α 的表达并增加 ER β 的表达,导致乳腺癌细胞活力降低^[19]。Yahayo 等^[20]发现阿霉素对 A549 细胞具有细胞毒性和抗转移活性,而白藜芦醇可以增强阿霉素作用,机制为上调 p53 表达,并下调 SIRT1 表达。Gao 等^[21]研究发现白藜芦醇可以通过膜相关途径促进顺铂诱导的人肝癌细胞系 HepG2 细胞的凋亡,同时白藜芦醇通过降低 PLA2G2 表达改变 HepG2 细胞膜形态。

3 抑制肿瘤侵袭与转移

肿瘤侵袭与转移是肿瘤发生、发展中关键环节,研究证实白藜芦醇可以通过多种途径抑制这一过程,展现出了抗肿瘤重大潜力。Li 等^[22]发现白藜芦醇通过抑制 Hh 信号通路抑制缺氧驱动的活性氧 (ROS) 诱导的胰腺癌细胞进展,包括抑制细胞侵袭和迁移能力、降低 ROS 产生、抑制低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和转移相关因子表达以及下调 Hh 信号通路。Li 等^[23]用白藜芦醇处理人胰腺癌细胞 BxPC-3、Panc-1,结果显示 E-钙黏蛋白 (*E-cadherin*) mRNA 水平随着白藜芦醇浓度的增加而增加, N-钙黏蛋白 (*N-cadherin*) 和波形蛋白 mRNA 水平下调,同时影响转移相关基因基质金属蛋白酶-2 (*MMP-2*) 和 *MMP-9* mRNA 水平,此外还发现白藜芦醇还能通过抑制 TGF- β 介导的上皮-间质转化 (EMT),从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。有研究发现白藜芦醇以浓度相关抑制宫颈癌细胞侵袭与转移,可以直接与脂肪酸结合蛋白 5 互相作用,抑制脂肪酸向细胞核的转运,下调下游 *MMP-2*、*MMP-9* 表达,进而抑制宫颈癌细胞的转移^[24]。Yu 等^[25]发现人肝

癌细胞系 HepG2 细胞在肝星状细胞衍生的条件培养基中培养后,血管内皮生长因子 (VEGF) 和白细胞介素 (IL)-6 水平显著增加,而白藜芦醇可以通过下调 Gli-1 来抑制 VEGF 和 IL-6 表达或 ROS 产生,表明白藜芦醇通过靶向 Gli-1 抑制肝星状细胞诱导的肝细胞癌的侵袭与转移。Wang 等^[26]发现白藜芦醇在子宫内膜癌治疗中通过激活 MAPK/ERK 通路调节雌激素代谢。

4 其他机制

4.1 抑制外泌体分泌

肿瘤细胞分泌的外泌体在肿瘤的发生、发展、转移和耐药方面具有重要作用。Tong 等^[27]培养人肝癌细胞系 Huh7 细胞,建立裸鼠异种移植模型,发现白藜芦醇可以通过降低 Rab27a 表达抑制外泌体分泌;该实验还使用外泌体分泌抑制剂 GW4869 作为对照,验证其与白藜芦醇都能抑制 Huh7 细胞增殖,降低 PCNA、cyclinD1、N-cadherin 和 Vimentin 的表达,同时上调 E-cadherin 的表达,由此推测白藜芦醇可能通过抑制外泌体分泌发挥抗肿瘤作用。

4.2 增强放疗敏感性

肿瘤细胞或组织对放射治疗和化学治疗的敏感程度直接影响疗效和患者预后,白藜芦醇与放疗药物联用可有效增强放疗敏感性,并降低不良反应。Wu 等^[28]发现白藜芦醇与替莫唑胺联合治疗可提高胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感性,减少替莫唑胺剂量和不良反应,白藜芦醇和替莫唑胺主要通过抑制 STAT3 信号通路发挥抗肿瘤作用,且与 PIAS3、SHP1、SHP2、SOCS3 等负调控因子的上调有关。Makk-Merczel 等^[29]研究抗坏血酸、氯喹和白藜芦醇的联合抗癌作用发现抗坏血酸和白藜芦醇均可导致 DNA 双链断裂、细胞周期阻滞和细胞死亡,但抗坏血酸诱导的细胞毒性与 ROS 产生有关,但不依赖 Caspases,而白藜芦醇诱导的细胞毒性与 ROS 生成无关,但依赖 Caspases,主要为 Caspase-3、7 活性升高,表明了抗坏血酸、白藜芦醇和氯喹联合对 KRAS 突变的胰腺导管腺癌细胞有协同的细胞毒性作用。Moreira 等^[30]通过体外研究发现喜树碱联合白藜芦醇治疗改善了单独使用喜树碱对肿瘤干细胞的一般遗传毒性。在肾细胞癌异种移植小鼠模型体内实验中,白藜芦醇脂质体联用索拉非尼显著增强了索拉非尼耐药细胞的 G₁/S 期阻滞^[31],其机制可能是通过调节 PI3K/Akt/mTOR、VHL-HIF 信号通路来阻滞细胞周期。

4.3 调节肿瘤微环境

肿瘤微环境指肿瘤的发生、发展、侵袭和转移的基础环境。其中的免疫调节细胞如肿瘤相关巨噬细胞和调节性 T 细胞（Tregs）会分泌免疫抑制性细胞因子，损害细胞毒性 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性。Zhang 等^[32]通过小鼠体内实验发现白藜芦醇不仅降低了肿瘤组织和外周淋巴器官中 CD4⁺Foxp3⁺ Tregs 的频率，还通过流式细胞术分析发现，治疗 21 d 后，白藜芦醇治疗组肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞在 CD45⁺

白细胞中的比例增加，而 CD8⁺ T 细胞群体中 CD122⁺ T 细胞的比例显著降低，脾脏和引流淋巴结中 CD8⁺CD122⁺ Tregs 的比例也降低，同时白藜芦醇也可以使肿瘤组织中 IFN- γ ⁺ CD8⁺ T 细胞的比例显著增加，脾脏和淋巴结中 IFN- γ ⁺ CD8⁺ T 细胞的比例也升高，表明白藜芦醇通过抑制 CD8⁺CD122⁺ Treg 的产生同时增加肿瘤组织中 IFN- γ ⁺效应 CD8⁺ T 细胞有效抑制肝癌进展，从而改善肿瘤微环境。白藜芦醇抗肿瘤作用机制见表 1。

表 1 白藜芦醇的抗肿瘤作用机制
Table 1 Antitumor mechanism of resveratrol

肿瘤类型	细胞	机制	作用	文献
卵巢癌	A2780 细胞	CircRNA-miRNA-mRNA 调控网络	抑制细胞增殖	2
	SKOV-3 细胞	Caspase-9、Caspase-3↓，PARP↑，诱导 S 期细胞周期阻滞	诱导细胞凋亡	18
白血病	HL-60 细胞	SIX1、CyclinD1、P53、P21↓	组织细胞周期，抑制细胞增殖	7
肺癌	A549、Hcc827、H1957 细胞	LncRNA-UCA1↓，Wnt/ β -catenin 信号通路↓	抑制细胞增殖	4
	A549 细胞	Caspase-3、Bax↑，Bcl-2↓	诱导细胞凋亡	13
	A549 细胞	联用阿霉素，P53↑，SIRT1↓	增强阿霉素作用	20
甲状腺癌	B-CPAP 细胞	<i>BRAF</i> mRNA、 <i>ERK</i> mRNA↓， <i>NIS</i> mRNA↑	抑制细胞增殖	3
胰腺癌	PANC-1、BxPC-3 细胞	STAT3 和 NF- κ B 信号通路↓	抑制细胞增殖	10
	PANC-1、BxPC-3 细胞	HIF-1 α 、ROS、Hh 信号通路↓	抑制细胞侵袭、迁移	22
	PANC-1、BxPC-3 细胞	E-cadherin↑，N-cadherin、Vimentin、MMP-2、MMP-9、EMT↓	抑制细胞侵袭、转移	23
肝癌	肝细胞癌细胞	AKR1C3↓	抑制细胞增殖	11
	Hep G2 细胞	PI3K/Akt/mTOR 通路↓	诱导细胞凋亡	15
	HepG2 细胞	Gli-1↓	抑制细胞侵袭、转移	25
	Hepa1-6、H22 细胞	CD8 ⁺ CD122 ⁺ Treg↓，IFN- γ ⁺ 效应 CD8 ⁺ T 细胞↑	改善肿瘤微环境	32
	Huh7 细胞	Rab27a、PCNA、cyclinD1、N-cadherin、Vimentin↓，E-cadherin↑	抑制外泌体分泌	27
	HepG2 细胞	联用顺铂，PLA2G2↓	诱导细胞凋亡	21
食管鳞状细胞癌	KYSE510、KYSE140 细胞	TAOK1↓	诱导细胞凋亡	14
结直肠癌	SW480 细胞	SIRT1/FOXQ1/ATG16L 信号通路↑，Bax↑，Bcl-2↓	促进细胞凋亡	16
	HCT116、HT29 细胞	铁死亡↑	诱导细胞凋亡	17
肾癌	ACHN 细胞	联用替沃扎尼，诱导 G ₁ /S 期细胞周期阻滞	诱导细胞凋亡	19
乳腺癌	MCF-7、SKBR-3 细胞	联用他莫昔芬代谢物或曲妥珠单抗，ER α ↓，ER β ↑	诱导细胞凋亡	19
胶质母细胞瘤	A172、LN428 细胞	联用替莫唑胺，STAT3 信号通路↓，PIAS3、SHP1、SHP2、SOCS3↑	放化疗增敏	28
胰腺导管腺癌	MIA PaCa-2 细胞	联用抗坏血酸、氯喹	协同细胞毒性作用	29

5 结语与展望

白藜芦醇作为一种具有广泛生物活性的天然产物,在抗肿瘤研究中展现出巨大的应用潜力和发展前景^[33]。已有大量研究证实白藜芦醇可以抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移,增强放化疗敏感性、调节肿瘤微环境、还可影响外泌体分泌等。另外,白藜芦醇还可以作为辅助药物增强放化疗疗效,降低不良反应。

在白藜芦醇研究取得进展的同时,也面临着诸多挑战。首先,尽管白藜芦醇已经展现出显著的抗肿瘤活性,但其生物利用度低、体内代谢迅速成为阻碍其临床应用的主要瓶颈。据研究报道,白藜芦醇在人体内的半衰期仅为数小时,且大部分在肝脏中被迅速代谢,导致其在靶组织中的浓度难以达到有效治疗水平,因此,在未来的研究探索中,应该着重提高白藜芦醇的生物利用度,减缓代谢速度,开发新型白藜芦醇制剂。其次,白藜芦醇的抗肿瘤机制复杂多样,涉及多个信号转导通路和分子靶点,其中还有许多机制尚未完全阐明,还需要更深入的体内、体外实验来揭示这些机制之间的相互作用和调控网络,这不仅有助于优化现有治疗方案,还可能为发现新的治疗靶点提供线索。再次,安全性评估也是未来研究不可忽视的重要环节,尽管目前多数研究表明白藜芦醇在适量摄入下对人体无明显毒性,但长期大量使用或特定人群中的安全性仍需进一步验证,需要建立全面的安全性评价体系,包括毒理学研究、药动学监测、长期随访观察等。最后,还需要积极开展临床实验,注重患者个体差异,采用个性化给药策略。通过生物标志物筛选,识别出对白藜芦醇敏感或耐药的肿瘤亚型,从而优化治疗方案。有理由相信,随着未来医疗技术的不断发展,白藜芦醇的抗肿瘤机制进一步被挖掘,将为全球肿瘤治疗和预防事业贡献重要力量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Zhu W, Zhang Y, Zhou Q, *et al.* Identification and comprehensive analysis of circRNA-miRNA-mRNA regulatory networks in A2780 cells treated with resveratrol [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(7): 965.
- [3] Kocabas G U, Blatti A K, Berdeli A, *et al.* MAPK pathway and NIS in B-CPAP human papillary thyroid carcinoma cells treated with resveratrol [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 263: 155623.
- [4] 王晓东, 邵军欢, 张建坤, 等. 白藜芦醇调控 LncRNA-UCA1/Wnt/ β -catenin 信号通路抑制非小细胞肺癌的机制研究 [J]. *天津中医药*, 2024, 41(9): 1192-1199.
- [5] Ren B, Kwah M X Y, Liu C, *et al.* Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives [J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 63-72.
- [6] Cotino-Nájera S, García-Villa E, Cruz-Rosales S, *et al.* Resveratrol inhibits Lin28A expression and induces its degradation via the proteasomal pathway in NCCIT cells [J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(6): 577.
- [7] 李丽媛, 张小艳, 聂子元. 白藜芦醇通过下调 SIX1 抑制人白血病 HL-60 细胞增殖和诱导细胞凋亡 [J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(2): 76-82.
- [8] Farhan M. Cytotoxic activity of the red grape polyphenol resveratrol against human prostate cancer cells: A molecular mechanism mediated by mobilization of nuclear copper and generation of reactive oxygen species [J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(5): 611.
- [9] Taher D, Ghajar H A, Mirzaei A, *et al.* Resveratrol enhances sensitivity of renal cell carcinoma to tivozanib: An *in-vitro* study [J]. *Tissue Cell*, 2024, 91: 102584.
- [10] Duan J J, Yue W, E J Y, *et al.* *In vitro* comparative studies of resveratrol and triacetylresveratrol on cell proliferation, apoptosis, and STAT3 and NF- κ B signaling in pancreatic cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31672.
- [11] Wang Y, Su L, Hu Z, *et al.* Resveratrol suppresses liver cancer progression by downregulating AKR1C3: Targeting HCC with HSA nanomaterial as a carrier to enhance therapeutic efficacy [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9-10): 1429-1453.
- [12] Liu Z, Wu X, Lv J, *et al.* Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9 [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4): 3783-3789.
- [13] Fan Y, Li J, Yang Y, *et al.* Resveratrol modulates the apoptosis and autophagic death of human lung adenocarcinoma A549 cells via a p53-dependent pathway: Integrated bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(4): 929-938.
- [14] Song M, Qu Y, Jia H, *et al.* Targeting TAOK1 with resveratrol inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(5): 991-1008.
- [15] 赵宇, 祝瑜, 吴浪, 等. 白藜芦醇对人肝癌 HepG2 细胞增殖及自噬作用的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 31(6): 607-612.
- [16] Zhou M F, Niu H F, Cui D D, *et al.* Resveratrol triggers

- autophagy-related apoptosis to inhibit the progression of colorectal cancer via inhibition of FOXQ1 [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 3218-3239.
- [17] Zhang Z T, Ji Y, Hu N, *et al.* Ferroptosis-induced anticancer effect of resveratrol with a biomimetic nano-delivery system in colorectal cancer treatment [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(5): 751-766.
- [18] Hankittichai P, Thaklaewphan P, Wikan N, *et al.* Resveratrol enhances cytotoxic effects of cisplatin by inducing cell cycle arrest and apoptosis in ovarian adenocarcinoma SKOV-3 cells through activating the p38 MAPK and suppressing AKT [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(5): 755.
- [19] Franceschi B T, Bezerra P H A, Torqueti M R. Antitumor effects of co-treatment of resveratrol with antitumor drugs in ER- and HER2-positive breast cancer cells are due to induction of apoptosis and modulation of estrogen receptor expression [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(5): 754-768.
- [20] Yahayo W, Pongkittiphan V, Supabphol R, *et al.* Comparative studies of resveratrol, oxyresveratrol and dihydroxyresveratrol on doxorubicin-treated lung cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(3): 939-949.
- [21] Gao Y, Yang Z Y, Bajpai A K, *et al.* Resveratrol enhances the antiliver cancer effect of cisplatin by targeting the cell membrane protein PLA2 [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1453164.
- [22] Li W, Cao L, Chen X, *et al.* Resveratrol inhibits hypoxia-driven ROS-induced invasive and migratory ability of pancreatic cancer cells via suppression of the Hedgehog signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1718-1726.
- [23] Li W, Ma J G, Ma Q Y, *et al.* Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(33): 4185-4194.
- [24] Chen X, Tian J, Zhao C Y, *et al.* Resveratrol, a novel inhibitor of fatty acid binding protein 5, inhibits cervical cancer metastasis by suppressing fatty acid transport into nucleus and downstream pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(11): 1614-1634.
- [25] Yu Y, Zhou C C, Li J, *et al.* Resveratrol inhibits hepatocellular carcinoma progression driven by hepatic stellate cells by targeting Gli-1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434(1-2): 17-24.
- [26] Wang Q, Zhou J Y, Liu L, *et al.* Resveratrol activates MAPK/ERK pathway to regulate oestrogen metabolism in type I endometrial cancer [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 227.
- [27] Tong K, Wang P F, Li Y, *et al.* Resveratrol inhibits hepatocellular carcinoma progression through regulating exosome secretion [J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(15): 2107-2118.
- [28] Wu M L, Song D Y, Li H, *et al.* Resveratrol enhances temozolomide efficacy in glioblastoma cells through downregulated MGMT and negative regulators-related STAT3 inactivation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9453.
- [29] Makk-Merczel K, Varga D, Hajdinák P, *et al.* The interlacing anticancer effect of pharmacologic ascorbate, chloroquine, and resveratrol [J]. *Biofactors*, 2024, 50(5): 980-996.
- [30] Moreira H, Szyjka A, Bęben D, *et al.* Genotoxic and anti-migratory effects of camptothecin combined with celastrol or resveratrol in metastatic and stem-like cells of colon cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(19): 3279.
- [31] Wang L G, Wang Y, Xie Q Q, *et al.* Resveratrol liposomes reverse sorafenib resistance in renal cell carcinoma models by modulating PI3K-AKT-mTOR and VHL-HIF signaling pathways [J]. *Int J Pharm X*, 2024, 8: 100280.
- [32] Zhang Q F, Huang H D, Zheng F, *et al.* Resveratrol exerts antitumor effects by downregulating CD8⁺CD122⁺ Tregs in murine hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1829346.
- [33] 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.

[责任编辑 解学星]