

白藜芦醇抗肺癌作用及其机制的研究进展

房立源¹, 王润兮¹, 方宇航², 张 英^{1*}

1. 中国中医科学院广安门医院 肿瘤科, 北京 100053

2. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029

摘要: 白藜芦醇是天然化合物, 属于非黄酮类的多酚化合物, 存在于多种植物中, 表现出良好的抗肺癌作用。白藜芦醇可以通过阻滞细胞周期、调控基因表达、抑制无氧糖酵解和干扰相关信号通路转导等方面抑制肿瘤细胞增殖; 通过下调金属蛋白酶 (ADAM)、基质金属蛋白酶 (MMP) 等抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、通过下调血管内皮生成因子 (VEGF) 抗肿瘤血管生成、通过激活死亡受体途径和线粒体受体途径诱导肿瘤细胞凋亡和自噬、通过抑制耐药基因逆转靶向药物耐药和增强化疗药物敏感性而发挥抗肺癌活性。系统梳理了国内外有关白藜芦醇抗肺癌药理作用及其机制的研究进展, 为抗肺癌新药研发提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 肺癌; 凋亡和自噬; 细胞增殖; 血管生成

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 10-2277-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.027

Research advance in pharmacologic effect and mechanism of resveratrol against lung cancer

FANG Liyuan¹, WANG Runxi¹, FANG Yuhang², ZHANG Ying¹

1. Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Resveratrol is a natural compound, which belongs to the non flavonoid polyphenol compound. It exists in a variety of plants and shows a good anti lung cancer effect. Resveratrol can inhibit the proliferation of tumor cells by blocking cell cycle, regulating gene expression, inhibiting anaerobic glycolysis and interfering with related signal pathway transduction. It can inhibit tumor cell invasion and migration by down-regulation of metalloproteinases (ADAM), matrix metalloproteinase (MMP), etc. Resveratrol can inhibit tumor angiogenesis by down-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF). It can induce the tumor cell apoptosis and autophagy by activation of death receptor pathway and mitochondrial receptor pathway. It can reverse targeted drug resistance by inhibition of drug resistance genes, and enhance chemotherapy drug sensitivity. This article systematically reviewed the research progress of resveratrol's pharmacological action and mechanism against lung cancer at home and abroad, providing a reference for the development of new drug development against lung cancer.

Key words: resveratrol; lung cancer; apoptosis and autophagy; proliferation of cells; angiogenesis

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 占所有癌症死亡的近20%, 预计到2030年底, 中国肺癌死亡率将达到40%, 癌症相关负担给整个社会带来不可估量的损失^[1]。在过去的10多年时间里, 肺癌的标准治疗在包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等方面均取得显著成效, 延长了患者

的总生存期。但临床上仍存在化疗药物毒副作用大、靶向药物耐药、免疫治疗获益人群较少等现实问题, 因此寻找更加安全、有效、可靠的组合药物成为临床亟需解决的问题。

白藜芦醇是从虎杖、葡萄、蓝莓、覆盆子等植物中提取的多酚类有机化合物, 具有多种药理活性,

收稿日期: 2023-03-15

基金项目: 国家中医药管理局中医药传承创新团队资助项目(ZYYCXTD-C-202205); 中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”

第一作者: 房立源(1995—), 男, 博士在读, 研究方向为肿瘤的临床及基础。E-mail: 1837595980@qq.com

*通信作者: 张 英, 女, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为肿瘤的临床及基础。E-mail: zylzy501@163.com

包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经保护、改善缺血损伤等^[2]。近年来白藜芦醇抗癌药理作用及机制受到关注,但现有的研究报道缺少针对白藜芦醇抗肺癌药理作用及其机制的系统梳理^[3]。本研究聚焦国内外白藜芦醇抗肺癌药理作用及其机制的研究进展,为其在防治肺癌中的进一步研究以及抗肺癌新药研发提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 阻滞细胞周期

恶性增殖是肿瘤细胞难以彻底清除的根本原因之一^[4]。Yuan等^[5]报道用不同浓度(25、50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理肺癌A549细胞24、48、72 h,噻唑蓝(MTT)比色法结果显示,白藜芦醇能以浓度和时间相关的方式抑制A549细胞的细胞活力。此外本研究还发现白藜芦醇通过下调细胞周期蛋白(cyclin)D1、细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)4和CDK6,上调p21和p27的表达,使细胞周期停滞在G₀/G₁期。白藜芦醇干预细胞周期,还可能与应激活化蛋白激酶(JNK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)/调节转录因子1(ELK-1)信号通路,增加生长停滞和DNA损伤诱导蛋白45 α (GADD45 α)蛋白水平,阻滞细胞G₂/M转变周期密切相关^[6]。

1.2 诱导细胞衰老

Chen等^[7]报道用不同浓度(12.5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理肺癌A549细胞24 h后,可显著增加肿瘤抑制因子Rad9 mRNA和蛋白质水平,同时提高活性氧(ROS)水平,触发DNA损伤反应,诱导细胞衰老。

1.3 调控基因表达

王卫华等^[8]报道白藜芦醇质量浓度100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、作用时间12~48 h,核因子- κB (NF- κB)mRNA的表达随作用时间的延长而逐渐下调,并在48 h时对A549癌细胞增殖抑制率最显著,达到56.3%。

1.4 抑制无氧糖酵解

无氧糖酵解是肿瘤细胞物质代谢的主要方式之一,为恶性增殖提供源源不断的能量^[9]。己糖激酶II(HK2)是催化无氧糖酵解过程的关键限速酶^[10]。Li等^[11]在体外细胞实验中使用不同浓度(25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理3种非小细胞肺癌(NSCLC)H460、H1650和HCC827细胞24 h,结果发现即使在较低浓度(25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)下,白藜芦醇仍能有效抑制NSCLC的生长,进一步实验发现,高浓度白藜芦醇能调节蛋白激酶B(Akt)信号通路,致使己糖激酶2(HK2)表达下调,糖酵解速率

减慢。

1.5 干扰相关信号转导通路

黎展华团队^[12-14]的细胞实验证实100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇对A549细胞具有更强的生长抑制作用,作用机制可能是高浓度白藜芦醇上调微小RNA(miR)-506,通过鞘氨醇激酶1(SPHK1)/Akt/NF- κB 通路下调SPHK1蛋白和NF- κB P65蛋白表达,抑制肿瘤细胞增殖,且随着处理时间延长,蛋白质相对表达量降低,抑制增殖作用越明显。

2 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

2.1 调控相关蛋白表达

侵袭和转移是癌细胞的重要生物学行为,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭是白藜芦醇发挥抗肺癌活性的重要机制之一。Lin等^[15]用100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理肺癌A549细胞16 h,结果发现白藜芦醇能减弱癌细胞运动能力,进一步探索证实白藜芦醇抗癌细胞侵袭、转移能力与白藜芦醇通过泛素蛋白酶体途径抑制癌细胞中金属蛋白酶9(ADAM9)蛋白的表达有关。

黎展华等^[16]使用不同浓度(30、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理肺癌A549细胞48 h后,运用划痕实验和Transwell侵袭实验检测A549细胞的侵袭和迁移能力。结果表明,与空白对照组比较,不同浓度白藜芦醇组的迁移面积均明显缩小,侵袭能力明显降低,且具有浓度相关性。其作用机制可能是白藜芦醇通过磷酸鞘氨醇(S1P)/磷酸鞘氨醇受体3(S1PR3)通路抑制A549细胞迁移及侵袭。

Liu等^[17]使用不同浓度(12.5、25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理肺癌A549细胞24 h后,癌细胞的侵袭和迁移能力呈剂量相关性下降。作用机制可能是白藜芦醇通过抑制血红素加氧酶1介导的NF- κB 通路,进而下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,抑制人肺腺癌细胞转移。

2.2 抑制上皮间质转化

上皮间质转化是上皮细胞转化为活跃的间质细胞的过程,这一过程增强了癌细胞的侵袭和转移能力。Wang等^[18]用20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理肺癌A549细胞24 h,结果发现白藜芦醇能下调锌指转录因子(Snail)1和Slug等上皮间质转化诱导因子表达,抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)诱导的上皮间质转化。

3 抑制肿瘤细胞血管生成

肿瘤血管可以持续不断地为肿瘤生长提供营

养和氧气,并及时排出代谢废物。如果没有建立血管系统,原位和转移的肿瘤细胞增殖速度将受到明显抑制^[19]。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成中最典型的调节因子,可介导血管通透性和血管生成。Wang等^[20]用250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇对原位NSCLC模型大鼠连续ig给药12周,发现白藜芦醇组肺质量指数、肺肿瘤负荷、VEGF-mRNA及蛋白水平较空白对照组均明显降低。

血小板是肿瘤微环境中的活性成分,参与多种肿瘤过程调节,也包括血管生成^[21]。He等^[22]报道40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇在体外可抑制A549细胞诱导的血小板血管生成潜力,进一步的裸鼠实验证实,10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇可下调VEGF水平,抑制肿瘤血管生成。

4 诱导肿瘤细胞凋亡和自噬

4.1 调控相关蛋白表达

细胞凋亡和细胞自噬是基因控制的细胞程序性死亡,也是一种细胞降解途径,在维持细胞稳态方面有重要作用^[23]。李王平等^[24]使用不同质量浓度(20、30、40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)白藜芦醇处理H446细胞24 h,结果发现随着白藜芦醇浓度增加,细胞内ROS释放和线粒体膜电位下降增加,细胞凋亡数量增加。张云珍等^[25]报道50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇作用A549细胞24 h,与空白对照组比较,白藜芦醇组A549细胞中自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin 1)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)II/I表达升高和促凋亡Bcl-2相关X蛋白(Bax)、活化半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)表达升高。

Wright等^[26]用不同浓度(50、100、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理H460细胞12 h,结果表明白藜芦醇可通过死亡受体途径触发半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8)激活和凋亡抑制蛋白(c-FLIP)下调,从而诱导H460细胞凋亡。闫菊等^[27]使用10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理H292细胞48 h,结果显示白藜芦醇以剂量相关的方式诱导细胞核和线粒体中LC3阳性自噬小体显著增加,诱导细胞发生自噬。

Li等^[28]用不同浓度(25、50、75 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)白藜芦醇处理A549细胞48 h,与空白对照组比较,细胞自噬生物标志物Beclin 1和LC3B的mRNA和蛋白水平显著升高,白藜芦醇诱导的细胞自噬呈剂量相关。

4.2 干扰相关信号转导通路

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/Akt通路是细胞内信号转导经典信号通路之一,作用于细胞自噬、凋亡等重要细胞生物学过程^[29]。Li等^[30]报道40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

白藜芦醇处理H446细胞24 h,发现白藜芦醇可通过PI3K/AKT/c-Myc通路促进H446细胞凋亡。Li等^[31]使用100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理A549细胞24 h,发现白藜芦醇可抑制蛋白精氨酸甲基转移酶5(PRMT5)/AKT/糖原合成酶3(GSK3)信号通路促进肺癌细胞凋亡。

5 逆转药物耐药,增强药物敏感性

5.1 克服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药

表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变在NSCLC中占10%~15%^[32]。EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)能特异性靶向肿瘤细胞,且不良反应较少,在临床上广泛应用,被推荐作为EGFR敏感突变晚期NSCLC的一线治疗^[33]。长期临床实践发现EGFR-TKIs也存在耐药性问题,克服其耐药性是临床研究的热点问题。先前研究表明,吉非替尼获得性耐药的机制主要涉及EGFR T790M突变^[34]、间质表皮转化因子(MET)扩增^[35]、干细胞生长因子(HGF)过表达^[36]、单细胞色素P4501A1(CYP1A1)介导的代谢增加^[37]和三磷酸腺苷结合盒家族G2(ABCG2)或ABCB5介导的外排增强有关^[38]。Zhu等^[39]报道40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吉非替尼共处理A549细胞24 h,联合用药组CYP1A1和ABCG2的表达均比单独吉非替尼组治疗降低83%和67%,吉非替尼的代谢和外排减少,吉非替尼浓度增加,同时抑制EGFR磷酸化。

Lu等^[40]报道5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吉非替尼共处理H1299和PC-9/GR两种吉非替尼耐药细胞48 h,结果发现联合用药组通过上调miR-345和miR-498,抑制蛋白激酶(MAPK)/c-Fos和AKT/B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)信号通路,克服H1299和PC-9/GR细胞对吉非替尼的耐药。张红萍等^[41]报道0.01 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吉非替尼和10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇处理PC-9肿瘤细胞48 h,研究证明白藜芦醇通过下调MET蛋白的表达增强吉非替尼对PI3K/AKT途径的抑制作用,进而诱导肿瘤细胞凋亡。Nie等^[42]报道20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厄洛替尼共处理PC-9/ERL厄洛替尼耐药细胞48 h,研究发现白藜芦醇通过下调存活蛋白和上调凋亡调控因子(PUMA)协同增强厄洛替尼介导的细胞凋亡效果。

5.2 增强化疗药物敏感性

晚期肺癌的化疗药物多以铂类和紫杉醇为主,具有抗癌谱广,作用强的特点。Lin等^[43]在体外细胞实验中使用50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

顺铂共处理 A549 细胞 48h, 与单用顺铂组相比, 联合组能抑制含 SAM 尖端结构域的 E26 转化特异性因子 (SPDEF)/黏蛋白 5AC (MUC5AC) 轴激活, 增强顺铂敏感性。

Li 等^[44]和 Ma 等^[45]观察不同质量浓度 (35、40、55 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 白藜芦醇和 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 顺铂联合用药组分别作用于 H446、H838 和 H520 细胞 24 h 的效果。结果发现白藜芦醇增强了顺铂对癌细胞的敏感性, 具体机制包括生长抑制、ROS 产生、线粒体去极化、下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 和上调 Bax 等。Kong 等^[46]研究发现 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白藜芦醇和 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 紫杉醇联合处理 A549 细胞 24 h, 白藜芦醇通过下调环氧化酶 2 (COX-2) 相关基因增强紫杉醇的抗癌效果。

5.3 增强耐药细胞敏感性

Hou 等^[47]报道 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 阿霉素共处理 H69AR 阿霉素耐药细胞 24 h, 研究发现白藜芦醇可抑制肿瘤微环境中炎症介质的表达水平, 从而降低转录激活子 3 (STAT3)/VEGF 介导的 H69AR 细胞对阿霉素的耐药。陈春苗等^[48]报道 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 顺铂联用可通过 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路, 促进 NSCLC 耐顺铂细胞株 A549/DDP 细胞自噬诱导细胞凋亡。

吴异兰等^[49]报道 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 紫杉醇和 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白藜芦醇联用可通过促进 Bax、caspase-3 表达, 下调 Bcl-2 表达, 提高肺腺癌紫杉醇耐药细胞 A549/Taxol-R 细胞对紫杉醇的敏感性。

值得注意的是, 白藜芦醇可通过多种方式发挥

抗肿瘤作用, 笔者将白藜芦醇抗肿瘤作用机制归纳见图 1, 向上的箭头代表上调, 向下的箭头代表下调。

6 结语和展望

白藜芦醇抗肿瘤药理作用广泛, 在多种肺癌细胞中均表现出显著的抗肿瘤活性^[50]。白藜芦醇通过干预细胞周期, 靶向无氧糖酵解, 抑制癌细胞增殖; 通过抑制 ADAM、MMP 和 Snail 相关蛋白表达等, 弱化癌细胞的侵袭和转移能力; 通过影响化疗和靶向药物耐药的关键基因, 增强药物敏感性; 通过影响凋亡途径, 调控相关转录因子, 影响抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 和促凋亡蛋白 Bax 的平衡及 caspase 的表达, 诱发细胞凋亡。这些作用机制相互影响、相互调控, 共同发挥抗肿瘤的作用, 已经成为当前抗癌新药研发的潜在热点药物之一。

目前对于白藜芦醇抗肿瘤药理作用及机制研究尚存有不足之处: (1) 白藜芦醇发挥抗肿瘤作用时呈明显的时间和浓度相关性, 作用时间和浓度尚不明确; 增强化疗药物和靶向药物敏感性的药物浓度也不明晰, 所以未来需要更多的大型随机对照试验去进一步明确其有效剂量和作用时间; (2) 现有研究多集中在体外细胞层面, 细胞种类较多, 较少研究进行体内实验验证, 未来应从动物实验入手进一步解释其作用机制; (3) 白藜芦醇存在生物利用率低、代谢快及体内分布有限的问题, 未来应该把重点放在研发制备白藜芦醇类似物或负载白藜芦醇的新材料以提高其生物利用率; (4) 白藜芦醇抗肿瘤作用机制复杂, 缺乏完善的系统网络, 未来应

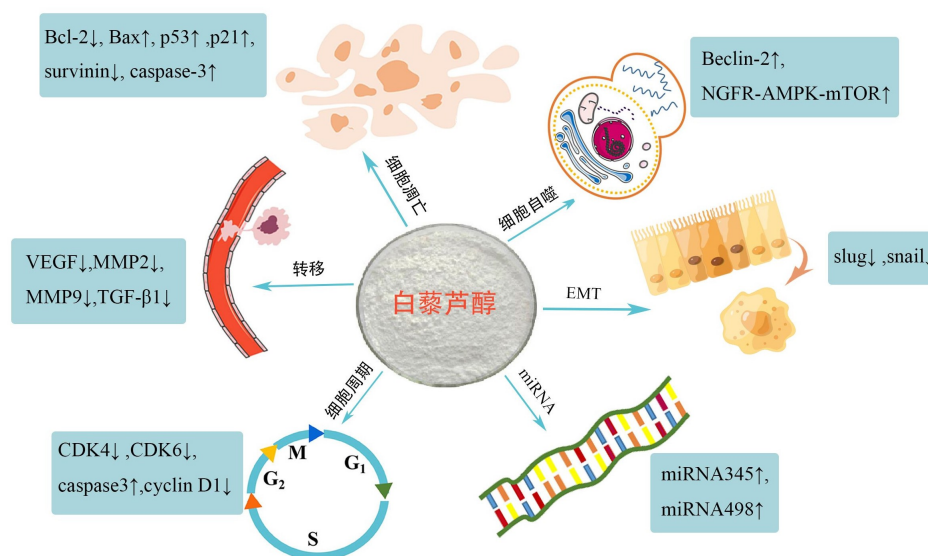


图 1 白藜芦醇抗肿瘤的作用机制

Fig. 1 Mechanism of resveratrol's anti lung cancer effect

该利用现代技术手段分析其作用机制,为临床新药的开发提供更可信的数据支持,促进白藜芦醇相关制剂的临床使用,以使更多的肿瘤患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cao M M, Chen W Q. Epidemiology of lung cancer in China [J]. Thoracic Cancer, 2019, 10(1): 3-7.
- [2] 陈小林, 张子龙, 高天慧, 等. 白藜芦醇药理作用及机制研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 67-76.
Chen X L, Zhang Z L, Gao T H, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of resveratrol [J]. Chin Wild Plant Resour, 2022, 41(12): 67-76.
- [3] 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): 445-451.
Wang Z, Chen L W. Research progress on the anti-tumor pharmacological mechanism of resveratrol [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(2): 445-451.
- [4] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [5] Yuan L, Zhang Y, Xia J, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest via a p53-independent pathway in A549 cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 2459-2464.
- [6] Shi Q, Bhatia D. Resveratrol-responsive CArG elements from the Egr-1 promoter for the induction of GADD45 α to arrest the G₂/M transition [J]. Meth Mol Biol, 2019, 1895: 111-122.
- [7] Chen K Y, Chen C C, Chang Y C, et al. Resveratrol induced premature senescence and inhibited epithelial-mesenchymal transition of cancer cells via induction of tumor suppressor Rad 9 [J]. PLoS One, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0219317.
- [8] 王卫华, 李济元, 张彦梅, 等. 白藜芦醇对肺癌 A549 细胞增殖及 NF- κ B 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3003-3005.
Wang W H, Li J Y, Zhang Y M, et al. Effects of resveratrol on proliferation and NF- κ B expression of lung cancer A549 cells [J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(14): 3003-3005.
- [9] DeBerardinis R J, Chandel N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. Sci Adv, 2016, doi: 10.1126/sciadv.1600200.
- [10] Lincet H, Icard P. How do glycolytic enzymes favour cancer cell proliferation by nonmetabolic functions? [J]. Oncogene, 2015, 34(29): 3751-3759.
- [11] Li W, Ma X, Li N, et al. Resveratrol inhibits hexokinases II mediated glycolysis in non-small cell lung cancer via targeting Akt signaling pathway [J]. Exp Cell Res, 2016, 349(2): 320-327.
- [12] 孙桂丽, 黎展华, 冯洁, 等. 白藜芦醇对人肺腺癌 A549 细胞的生长及 SPHK1 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 14-17.
Sun G L, Li Z H, Feng J, et al. Effects of resveratrol on the growth of human lung adenocarcinoma A549 cells and the expression of SPHK1 [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 26(16): 14-17.
- [13] 刘剑, 周继红, 黎展华, 等. 白藜芦醇下调 NF- κ B P65 抑制人肺腺癌 A549 细胞的增殖 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(11): 26-29, 222.
Liu J, Zhou J H, Li Z H, et al. Resveratrol down-regulates NF- κ B P65 and inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma cell line A549 [J]. Liaoning J Traditional Chin Med, 2020, 47(11): 26-29, 222.
- [14] 黎展华, 周继红, 陈斯宁, 等. 白藜芦醇通过调控 microRNA-506/sphingosine kinase 1 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖及促进其凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 443-447, 453.
Li Z H, Zhou J H, Chen S N, et al. Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cell via targeting of microRNA-506/sphingosine kinase 1 [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(4): 443-447, 453.
- [15] Lin Y S, Hsieh C Y, Kuo T T, et al. Resveratrol-mediated ADAM9 degradation decreases cancer progression and provides synergistic effects in combination with chemotherapy [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(11): 3828-3837.
- [16] 黎展华, 周继红, 陈斯宁, 等. 白藜芦醇通过调控 S1P/SIPR3 抑制非小细胞肺癌细胞迁移及侵袭 [J]. 现代医学, 2021, 49(6): 610-615.
Li Z H, Zhou J H, Chen S N, et al. Resveratrol inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by regulating S1P/SIPR3 [J]. Mod Med J, 2021, 49(6): 610-615.
- [17] Liu P L, Tsai J R, Charles A L, et al. Resveratrol inhibits human lung adenocarcinoma cell metastasis by suppressing heme oxygenase 1-mediated nuclear factor-kappa B pathway and subsequently downregulating expression of matrix metalloproteinases [J]. Mol Nutr Food Res, 2010, 54(Suppl 2): S196-204.
- [18] Wang H, Zhang H, Tang L, et al. Resveratrol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis [J]. Toxicology, 2013, 303: 139-146.
- [19] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Signal Transd Target Ther, 2023, doi: 10.1038/

- s41392-023-01460-1.
- [20] Wang H, Jia R, Lv T, et al. Resveratrol suppresses tumor progression via inhibiting STAT3/HIF-1 α /VEGF pathway in an orthotopic rat model of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 7057-7063.
- [21] Filippelli A, Del Gaudio C, Simonis V, et al. Scoping Review on platelets and tumor angiogenesis: Do we need more evidence or better analysis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, doi: 10.3390/ijms232113401.
- [22] He L, Fan F, Hou X, et al. Resveratrol suppresses pulmonary tumor metastasis by inhibiting platelet-mediated angiogenic responses [J]. *J Surg Res*, 2017, 217: 113-122.
- [23] Russell R C, Guan K L. The multifaceted role of autophagy in cancer [J]. *EMBO J*, 2022, doi: 10.15252/embj.2021110031.
- [24] 李王平, 马李杰, 潘蕾, 等. 白藜芦醇诱导小细胞肺癌 H446 细胞凋亡机制的研究 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2019, 12(1): 15-23.
Li W P, Ma L J, Pan L, et al. Mechanism of resveratrol inducing apoptosis in human small cell lung cancer H446 cells [J]. *Chin J Lung Dis: Electr Ed*, 2019, 12(1): 15-23.
- [25] 张云珍, 邵松军, 余红, 等. 白藜芦醇对非小细胞肺癌细胞自噬和凋亡的影响 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2018, 10(6): 439-443.
Zhang Y Z, Shao S J, Yu H, et al. Effect of resveratrol on autophagy and apoptosis of non-small cell lung cancer cells [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2018, 10(6): 439-443.
- [26] Wright C, Iyer A K V, Yakisich J S, et al. Anti-tumorigenic effects of resveratrol in lung cancer cells through modulation of c-FLIP [J]. *Curr Cancer Drug Targ*, 2017, 17(7): 669-680.
- [27] 闫菊, 翟飞, 熊小敏, 等. 白藜芦醇通过抑制 Akt/mTOR 信号通路活性促进肺癌细胞自噬发挥抗肿瘤效应的研究 [J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2): 181-186.
Yan J, Zhai F, Xiong X M, et al. Antitumor effects of resveratrol by inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway activity and promoting the autophagy of lung cancer cells [J]. *Anti-tumor Pharm*, 2023, 13(2): 181-186.
- [28] Li J, Fan Y, Zhang Y, et al. Resveratrol induces autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by activating the NGFR-AMPK-mTOR pathway [J]. *Nutrients*, 2022, doi: 10.3390/nu14122413.
- [29] Liu R, Chen Y, Liu G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. *Cell Death Dis*, 2020, doi: 10.1038/s41419-020-02998-6.
- [30] Li W, Li C, Ma L, et al. Resveratrol inhibits viability and induces apoptosis in the small-cell lung cancer H446 cell line via the PI3K/Akt/c-Myc pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 1821-1830.
- [31] Li X, Wang D, Zhao Q C, et al. Resveratrol inhibited non-small cell lung cancer through inhibiting STAT-3 signaling [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(5): 524-530.
- [32] Hayashi H, Nadal E, Gray J E, et al. Overall treatment strategy for patients with metastatic NSCLC with activating EGFR mutations [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(1): e69-e82.
- [33] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- [34] Liao B C, Griesing S, Yang J C. Second-line treatment of EGFR T790M-negative non-small cell lung cancer patients [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, doi: 10.1177/1758835919890286.
- [35] Yang J J, Fang J, Shu Y Q, et al. A phase Ib study of the highly selective MET-TKI savolitinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutated, MET-amplified advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(2): 477-487.
- [36] Titmarsh H F, O'Connor R, Dhaliwal K, et al. Corrigendum: The emerging role of the c-MET-HGF axis in non-small cell lung cancer tumor immunology and immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01516.
- [37] Liu L, Wang Q, Xie C, et al. Drug interaction of nintedanib and gefitinib involving CYP1A1 and efflux transporters in non-small cell lung cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 2098-2110.
- [38] Zhang Y, Vagiannis D, Budagaga Y, et al. Sonidegib potentiates the cancer cells' sensitivity to cytostatic agents by functional inhibition of ABCB1 and ABCG2 *in vitro* and *ex vivo* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, doi: 10.1016/j.bcp.2022.115009.
- [39] Zhu Y, He W, Gao X, et al. Resveratrol overcomes gefitinib resistance by increasing the intracellular gefitinib concentration and triggering apoptosis, autophagy and senescence in PC9/G NSCLC cells [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep17730.
- [40] Lu M, Liu B, Xiong H, et al. Trans-3, 5, 4'-trimethoxystilbene reduced gefitinib resistance in NSCLCs via suppressing MAPK/Akt/Bcl-2 pathway by upregulation of miR-345 and miR-498 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2431-2441.
- [41] 张红萍, 袁梅. 白藜芦醇与吉非替尼的协同抗肺癌作用及机制研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(7):

- 558-561.
- Zhang H M, Yuan M. Synergistic effects between resveratrol and gefitinib on lung cancer [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 27(7): 558-561.
- [42] Nie P, Hu W, Zhang T, et al. Synergistic induction of erlotinib-mediated apoptosis by resveratrol in human non-small-cell lung cancer cells by down-regulating survivin and up-regulating PUMA [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6): 2255-2271.
- [43] Lin Y H, Zhu L Y, Yang Y Q, et al. Resveratrol inhibits MUC5AC expression by regulating SPDEF in lung cancer cells [J]. Phytomedicine, 2021, doi: 10.1016/j.phymed.2021.153601.
- [44] Li W, Shi Y, Wang R, et al. Resveratrol promotes the sensitivity of small-cell lung cancer H446 cells to cisplatin by regulating intrinsic apoptosis [J]. Int J Oncol, 2018, 53(5): 2123-2130.
- [45] Ma L, Li W, Wang R, et al. Resveratrol enhanced anticancer effects of cisplatin on non-small cell lung cancer cell lines by inducing mitochondrial dysfunction and cell apoptosis [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1460-1468.
- [46] Kong F, Zhang R, Zhao X, et al. Resveratrol raises *in vitro* anticancer effects of paclitaxel in NSCLC cell line A549 through COX-2 expression [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21(5): 465-474.
- [47] Hou C, Lu L, Liu Z, et al. Resveratrol reduces drug resistance of SCLC cells by suppressing the inflammatory microenvironment and the STAT3/VEGF pathway [J]. FEBS Open Biol, 2021, 11(8): 2256-2265.
- [48] 陈春苗, 田友清, 丁平, 等. 白藜芦醇联合顺铂对肺癌 A549/DDP 细胞的作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 523-529.
- Chen C M, Tian Y Q, Ding P, et al. Effects and mechanism of resveratrol combined with cisplatin on lung cancer A549/DDP cells [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(5): 523-529.
- [49] 吴昇兰, 王晗. 白藜芦醇对肺癌紫杉醇耐药细胞的增殖抑制作用及其机制 [J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(3): 200-203, 208.
- Wu Y L, Wang H. Inhibition of proliferation by resveratrol in paclitaxel-resistant lung adenocarcinoma cells [J]. Carcinog Teratog Mutag, 2018, 30(3): 200-203, 208.
- [49] 陈聪慧, 张佩语. 双靶向共载紫杉醇及白藜芦醇纳米系统构建及其体外抗多药耐药肿瘤研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 395-402.
- Chen C H, Zhang P Y. Construction and reversing multidrug resistance *in vitro* by dual tumor targeting nanocarrier with paclitaxel and resveratrol co-loaded [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(2): 395-402.

[责任编辑 李红珠]