

• 综述 •

基于 Nrf2 通路的中药化学预防肿瘤的研究思路

刘文博^{1,2}, 谭晓斌¹, 贾晓斌^{1*}, 余嗣明²

1. 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 安徽大学生命科学院, 安徽 合肥 230039

摘要: 肿瘤的发病率日益增高, 化学预防能降低肿瘤发病率, 近而成为研究的热点, Nrf2/ARE 通路在化学预防中发挥重要作用。综述了中药及活性成分通过 Nrf2/ARE 信号通路诱导 II 相解毒酶、抗氧化酶类及药物转运蛋白的表达, 发挥其化学预防肿瘤的作用及其机制, 为中药预防肿瘤的研究提供思路及方法, 为预防肿瘤的中药新药研发提供参考。

关键词: 中药; 肿瘤; 治未病; 化学预防; Nrf2

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)07-1429-06

Research approach on chemoprevention of Chinese materia medica via Nrf2 signal pathway

LIU Wen-bo^{1,2}, TAN Xiao-bin¹, JIA Xiao-bin¹, YU Si-ming²

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. College of Life Sciences, Anhui University, Hefei 230039, China

Key words: Chinese materia medica; tumor; preventive treatment; chemoprevention; Nrf2

随着环境污染的日益严重和人们生活习惯的改变, 恶性肿瘤的发病率也在逐年上升。预计到 2020 年, 中国新发肿瘤病例将达到 349 万, 因恶性肿瘤而死亡的人数约 263 万^[1]。可以看出, 在今后相当长的一段时间中, 我国肿瘤防治任务十分艰巨。防微杜渐, 预防肿瘤的发生, 对降低肿瘤发生率及死亡率具有举足轻重的作用。中医“治未病”的预防疾病思想, 其核心思想是未病先防。现代医学也提出化学预防的概念, 通过某些药物从而抑制肿瘤于未起时, 可以十分有效地降低肿瘤发生及死亡率。

1 化学预防是中医“治未病”的策略之一

化学预防(chemoprevention)这个名词在 1976 年由 Michael Sporn 创造, 定义为利用天然、合成的物质来阻止、抑制或者逆转癌症启动、促进和进展过程, 从而降低癌症发生率和死亡率的策略。中医经过长期的实践, 逐步形成了“治未病”的理论体

系, 是中医预防疾病思想的高度概括, 预防方法独特, 有着重要的意义。“治未病”思想贯穿于中医防治肿瘤的全过程, 与现代医学的化学预防有异曲同工之妙。

1.1 中医“治未病”的核心思想是未病先防

中医一贯强调“治未病”的预防策略, 《黄帝内经》提出“治未病”的预防医学观点: “是故圣人未病先防, 不治已病治未病, 不治已乱治未乱, 此之谓也。夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎!” 所谓“治未病”就是说注重的是未病先防, 未雨绸缪, 把预防、保健、养生、防病放在首位, 包括未病先防、已病防变、愈后防复, 其中主要体现了未病先防的思想。

未病先防是指采用适当的养生方法, 包括饮食、药物、情绪调节等来预防疾病(包括肿瘤)的发生。《内经》提出了未病先防的一般原则, 即“法于阴阳,

收稿日期: 2011-01-24

基金项目: 江苏省中医药领军人才项目(2006); 江苏省中医药科技专项(LB09058)

作者简介: 刘文博(1987—), 在读硕士, 研究方向为中药预防肿瘤的机制研究。E-mail: lwb870526@yahoo.cn

*通讯作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

和于术数，饮食有节，起居有常，不妄作劳，故能形与神俱，而尽终其天年，度百岁乃去”。现代科学认为，肿瘤的发生有遗传、慢性疾病等因素，但主要是由于外界的致癌因素导致基因发生变化、抑癌基因失活、原癌基因激活。中医认为肿瘤的发生可能与正气内虚、脏腑失调、邪毒郁热、气滞血瘀有关。所谓正气是指体内的元气，是人体正常功能及保持健康的能力，包括自我调节、适应环境、免疫力等，而邪气是指多种致病因素，包括环境中的寒、暑、烟、气，饮食中的变质食物，食积，还有精神因素等。从某种意义上说，人体的免疫系统、抑癌基因以及凋亡、自噬机制是正气，而外界的致癌因素可以理解为邪气。“正气存内，邪不可干，邪之所凑，其气必虚”说明正气不足是肿瘤发生的内在依据，故滋阴补生、扶正固本类方剂对于提高机体的免疫功能及防御肿瘤有一定的疗效。现代医学和生命科学在一定程度上证明了中医药的科学性，如人参是传统补益中药，具有补气生血、扶正祛邪等功效，可以大补元气、固脱生津、安神，治气血津液不足之证。而现代分子生物学研究表明人参中的主要有效成分人参皂苷可以增加小鼠脾脏、胸腺质量，白细胞介素 2 (IL-2) 水平，从而促进 T 细胞增殖，活化 B 细胞和巨噬细胞，增强免疫力，另外人参皂苷具有降低胆固醇的作用，可以减少患心血管疾病的风险^[2-5]。

1.2 中药“食疗”的化学预防作用

化学预防是在恶性肿瘤发生之前利用饮食和特定的天然或人造物质去阻止、抑制或逆转致癌过程。从某种程度上说化学预防是“治未病”的一方面，相当于中医药中的“食疗”，它所强调的是人体摄入有预防肿瘤作用的物质。中医很早就认识到食物不仅能营养身体，而且还能祛病，重视食物在“养”和“治”方面的特性。具有化学预防作用的药物大多是从天然食物中提取的活性成分及其衍生物。目前，利用中药进行肿瘤的化学预防已成为研究热点。红参，本草纲目记载其有“补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，明目益智，久服轻身延年”的功效。Yan 等^[6]用 10 mg/mL 的红参水饲养小鼠，在第 2 周用苯并芘诱导肺癌发生，第 20 周处死，取出肺脏，发现肿瘤的抑制率达到 35.59%，肿瘤负荷（肿瘤数×肿瘤体积）抑制率为 70.10%。在饲料中添加 1% 红参提取物饲养易自发肝癌的 C3H/He 小鼠 40 周，发现对照组小鼠平均每只 1.06 个瘤，而给药组

为 0.33 个，表明红参有预防肝癌和肺癌的作用^[7]。绿茶，《本草纲目》记载其味苦、甘，微寒无毒，主治瘰疬，有利小便、祛痰热、止渴、下气消食的功效。在小鼠的饲料中添加 1% 去咖啡因的绿茶儿茶素混合物制剂，可以显著抑制苯并芘诱导的肺癌的发生及恶化^[8]。

2 Nrf2/ARE 信号通路在化学预防中的重要作用

Nrf2/ARE 通路是化学预防的重要信号通路，其对细胞抵御外源性致癌物质和氧化物质，以及内源性的氧化应激发挥重要作用。Nrf2/ARE 通路的缺失和失活与肿瘤的发生、肝炎、心脑血管疾病等有着密切联系。在正常细胞中，Nrf2 (NF-E2 相关因子 2) 蛋白与其伴侣蛋白 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合，处于抑制状态，当受到活性氧、亲电子物质或者上游信号通路——促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、蛋白激酶 C (PKC)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 的刺激后，Keap1 与 Nrf2 解离，Nrf2 被激活，继而与肌腱纤维瘤蛋白 (muscle aponeurotic fibrosarcoma protein, Mafp) 以异二聚体的形式结合，该异二聚体再与 ARE (抗氧化反应元件) 结合，从而启动下游基因的转录。Nrf2/ARE 通路的下游基因主要有：II 相解毒酶、氧化还原酶类、转运蛋白^[9] (图 1)，其中 II 相解毒酶和氧化还原酶是目前的研究热点。

中药可以调节人体机能，提高免疫力，预防肿瘤的发生，也可以改善肿瘤患者的临床症状，延长生存期，与化学药结合使用可起到减毒增效的作用，又有低毒、廉价等优势。但由于中药成分复杂，药效物质基础及作用规律不明确，起效慢，加之西医治疗肿瘤采用的是瘤体变化的客观评价指标，而中西医结合肿瘤治疗注重患者的生存时间和生活质量，中西医疗效评价目标不明确，导致中药难以在国际上推广。采用国际上通用的方法对中药的化学预防作用进行研究，将中药研究与生物化学、细胞生物学、分子生物学相结合，通过研究中药成分对细胞蛋白、DNA、RNA 表达的影响从而判断其对体内信号通路的影响。

3 基于 Nrf2 通路的中药化学预防作用

3.1 PKC、PI3K、MAPK 信号通路对 Nrf2/ARE 的调控及中药的干预作用

目前认为 PKC、PI3K、MAPK 3 条信号通路是调控 Nrf2/ARE 信号转导通路激活的主要途径^[10]。PKC 可以直接磷酸化 Nrf2 与 Keap1 结合区域中的

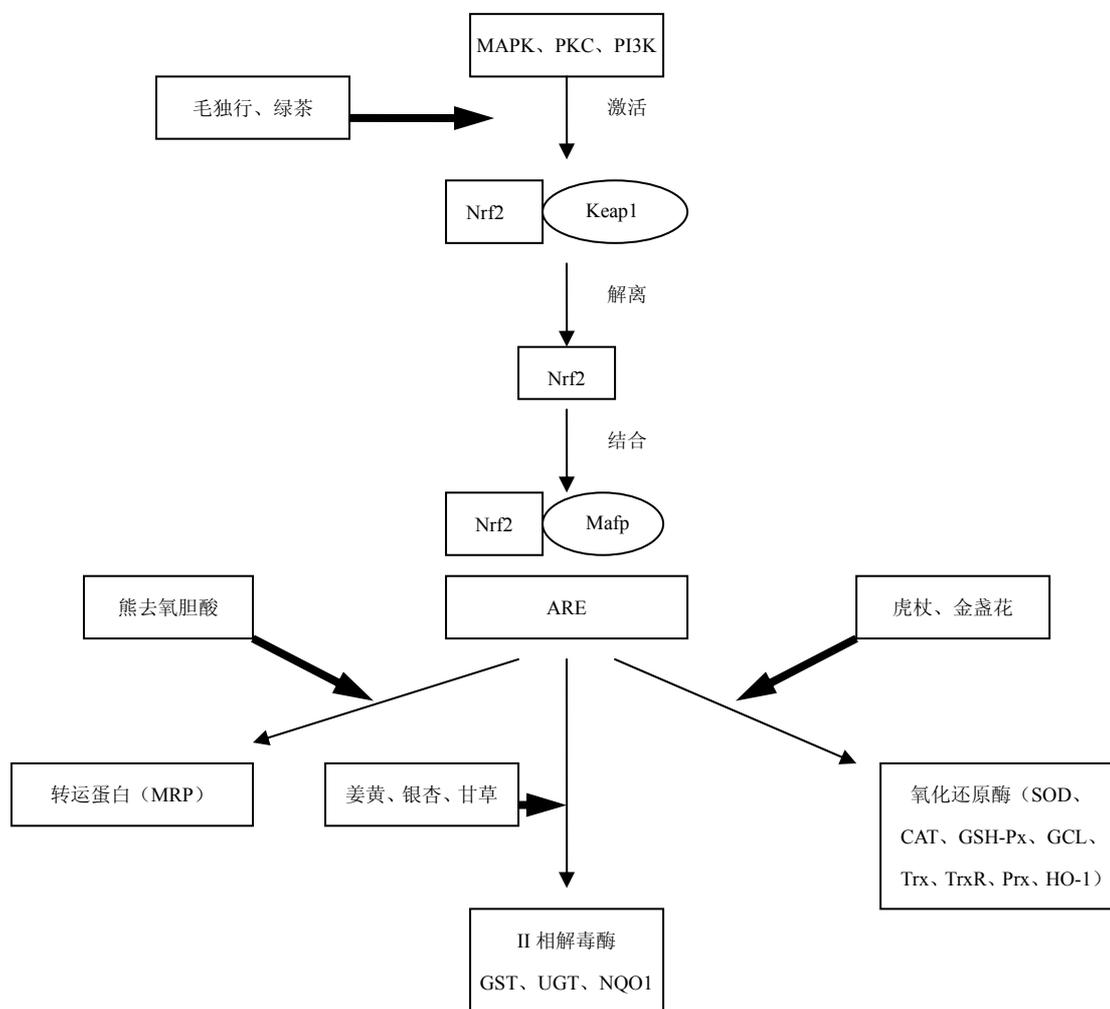


图 1 Nrf2/ARE 信号通路示意图及与其相关的中药

Fig. 1 Nrf2/ARE signaling pathway diagram and associated Chinese materia medica

丝氨酸 40 位点，从而导致 Nrf2 与 Keap1 的解离，激活 Nrf2；PI3K 可能是由肌动蛋白解聚和微丝肌动蛋白重排，使 Nrf2 在核内积聚，从而激活下游信号途径；MAPK 包括细胞外调节激酶（ERK）、Jun 氨基末端激酶（JNK），p38 MAPK、ERK 和 JNK 可以通过磷酸化转录共激活因子直接激活 Nrf2，而 p38 在不同的细胞中对 Nrf2 有着不同的作用^[11]。莱菔硫烷（SFN）是一种异硫氰酸盐，具有化学预防作用，是国内外的研究热点，广泛存在于毛独行等十字花科植物中。SFN 一方面可以激活 Nrf2 上游 MAPKs，继而激活 Nrf2 蛋白，促使其与 Maf 蛋白结合形成二聚体；另一方面，SFN 可以通过改变 Keap1 蛋白的构象而使 Nrf2 蛋白与 Keap1 蛋白解离，从而达到激活 Nrf2 蛋白，继而激活下游相关基因表达的目的^[12]。Shan 等^[13]发现在人膀胱癌细胞株 T24 中，SFN 可以显著性增加 GSTs 基因家族之一

的 GSTA1-1 和 TrxR 的表达，并可以下调环氧酶 2（COX-2）的表达，而将一种 MAPK 特异性抑制剂 SB202190 与 SFN 联合给药可将上述的现象消除；另一方面，加入 MAPK 的激动剂茴香霉素可以提高 SFN 上调 GST 和 TrxR 的表达及下调 COX-2 的表达。

表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）是从绿茶中提取的一种活性成分，是儿茶素中量最高的组分，占绿茶鲜质量的 9%~13%^[14-15]。Chen 等^[16]发现在人肺癌细胞株 A549 中，EGCG 可以诱导 Nrf2 介导的 HO-1 表达，在人肝癌细胞株 HepG2 培养时加入 25 μmol/L EGCG 可以激活 MAPK 家族的所有成员，包括 ERK、JNK、p38，浓度达到 1 mmol/L 时可以通过增加 caspase 3 表达而诱导细胞凋亡。EGCG 在人乳腺癌细胞株 MCF10A 中可以激活 ERK1/2，进而促使 Nrf2 在细胞核内积累，从而诱

导 SOD 和 HO-1 的表达, 但当 Nrf2 基因沉默后, HO-1 和 SOD 的表达均减少^[17]。

3.2 通过 Nrf2 途径诱导的 II 相解毒酶

由于环境日益恶化, 人们接触到多环芳香烃类、黄曲霉素、烟气、亚硝胺类物质的机会越来越多, 这些致癌物进入人体后首先经过 I 相代谢酶(如细胞色素 P450)的作用, 形成亲电子的活性中间体, 进而攻击细胞中的大分子, 如 DNA 和蛋白质, 导致癌症的发生^[18]。黄曲霉素 B1 (AFB1) 就是在细胞色素 P450 的氧化作用下形成 8, 9-环氧化 AFB1, 后者可以与 DNA 结合, 进而诱发癌变^[19]。使这些亲电子的活性中间体解毒或去除的反应称为 II 相代谢, 其主要作用机制是通过将这些亲电子化学物质硫酸化、糖脂化、谷胱甘肽化或中和, 从而达到降低其毒性, 或者增加其溶解度, 使其容易从体内排出。而这些反应都是由 II 相解毒酶介导的。II 相代谢解毒酶主要有谷胱甘肽转硫酶(GST)、NADP(H) 醌氧化还原酶(NQO1)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)^[19]。GST 广泛存在于生物体内, 是一种重要的 II 相解毒酶, 其主要作用是催化还原型谷胱甘肽(GSH)与亲电子物质结合, 继而排出体外, 与胆红素、甾醇等亲脂性物质相结合, 抑制脂质过氧化反应。NQO1 也是一种广泛存在于真核生物细胞中的 II 相解毒酶, 其将体内的醌类等异源性物质还原为氢醌, 继而结合排泄, 避免醌类物质转化为半醌类, 从而达到保护细胞的作用。UGT 是最主要的 II 相解毒酶, 在机体各组织中都有发现, 在肝脏中活力最高, 其主要作用是催化葡萄糖醛酸与外源性底物(如多环芳香烃类、胺类)和内源性底物(如胆红素、固醇类)结合, 从而易于排出体外。

从姜黄、莪术等中药中提取的姜黄素(curcumin), 由于其具有抗氧化和抗肿瘤作用^[20], 是近年来的研究热点。Jones 等^[21]每天喂养雄性 F344 大鼠 45 mg/kg 姜黄素, 第 6 天取出大鼠的肝、肾、前列腺和膀胱, 发现组织内的总 GST 和 GST- μ 亚型的活性显著提高, NQO1 的活性也有所增加, 证明姜黄素可以提高 II 相解毒酶的活性, 具有化学预防作用。Garg 等^[22]在小鼠饲料中添加 0.01% 和 0.05% 的姜黄素, 连续喂养 16 d, 在第 15 天时 ig 1 mg 的苯并芘, 第 16 天处死, 取出肝和肺, 结果发现给药组小鼠的肝、肺组织 GST、NQO1 的活性, 蛋白和 mRNA 的表达与对照组有着显著性差异, 同时也表现出剂量相关性。

Liu 等^[23]用银杏黄酮作用小鼠肝癌细胞株 Hepalcl7 与人肝癌细胞株 HepG2, 发现 GST 酶活力上升; 利用免疫印记发现 GST 家族中一个重要成员 GST-P1 的蛋白表达量显著增加, 且呈剂量相关性, 用实时 PCR 检测 Hepalcl7 中 GST-P1 的 mRNA 表达情况也得出了相同的结果, 表明银杏有着化学预防作用。用添加 0.5% 的银杏黄酮饲料喂养大鼠 1 周后, 发现给药组大鼠的肝脏质量、GST 活力有所增加, 在停止给药 3 周后 GST 的活力下降到正常水平^[24]。

甘草有清热解毒、祛痰止咳的功效, 在人肝癌细胞株 HepG2 中可以诱导 UGT 的表达, 也可以在小鼠体内提高 II 相解毒酶的表达, 但在 Nrf2 基因敲除的小鼠中则无上述作用, 证明甘草是通过 Nrf2 途径激活 II 相解毒酶的^[25]。

3.3 通过 Nrf2 途径诱导氧化还原酶

活性氧能够氧化细胞膜上的脂类, 损伤细胞膜及细胞中的蛋白质、糖类和 DNA; 活性氧的增加以及氧化还原平衡的打破可以导致肿瘤发生。人体中存在一些氧化还原酶类, 它们在化学预防肿瘤中起着重要的作用, 包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷氨酸半胱氨酸连接酶(GCL)、硫氧还蛋白(Trx)、硫氧还蛋白还原酶(TrxR)、过氧化物还蛋白(Prx)和血红素加氧酶 1 (HO-1) 等。

SOD 能专一地清除体内的超氧离子自由基, 将其催化成为过氧化氢; 而 CAT 则可以将体内众多反应产生的过氧化氢分解为水和氧气, 还可以催化分解甲酸盐、亚硝酸盐物质; GSH-Px 利用 GSH 与过氧化氢反应, 催化生成氧化性谷胱甘肽(GSSG)和水, 而 GCL 是 GSH 合成的重要限速酶; 还原态的硫氧还蛋白[Trx-(SH)₂] 通过巯基的供氢使其他蛋白还原, 自身转化为氧化态的硫氧还蛋白(Trx-S₂), 而 TrxR 是将氧化态的硫氧还蛋白转化成还原态; Prx 也可以清除体内过氧化氢, 但其效率远低于 CAT、GSH-Px; 有报道称 Prx 与肿瘤有着密切联系, 参与细胞的增殖、分化和凋亡; HO-1 将血红素分解为 CO、胆绿素和铁, 这些代谢产物均与体内抗氧化反应密切相关, 从而起到保护细胞的作用。

从蓼科植物虎杖的根茎中提取出的白藜芦醇(resveratrol) 具有很强的抗氧化活性^[26-27], Kode 等^[28]用不同浓度的白藜芦醇处理人肺腺癌 A549

细胞,发现加入白藜芦醇的细胞 GSH、GCL、GSH-Px 的活性和蛋白水平都有显著性提高,活性氧(ROS)的量相对于对照组显著降低;利用荧光素酶发现细胞核内 Nrf2 水平大量增加,利用 siRNA 敲除 Nrf2 基因后再加入白藜芦醇,发现这些氧化还原酶的量并没有提高,提示白藜芦醇是通过 Nrf2 途径增加抗氧化酶的表达。用含有白藜芦醇的培养基培养人支气管上皮细胞 NBE1,发现细胞中的 GSH 量升高,GCL 的催化亚基(GCLC)和调节亚基(GCLM)的 mRNA 转录增加,而 Nrf2 基因沉默后则上述现象均消失^[29]。

番茄红素(lycopene)是植物中的一种天然色素,也是一种强抗氧化剂。近年来,番茄红素的抗氧化活性引起了人们的密切关注,成为研究的热点。在人支气管上皮细胞 BEAS-2B 中,番茄红素可以通过激活 Nrf2 入核,从而激活下游氧化还原酶 HO-1、GCL 的表达;番茄红素还可以通过提高 GSH 的量,减少 ROS 的生成,从而减少 H₂O₂ 对细胞的伤害^[30]。

3.4 通过 Nrf2 途径调控转运蛋白的表达

体内的转运蛋白主要是多药抗药性相关蛋白(MRP),其作用是运输阴离子药物和谷胱甘肽、葡萄糖醛酸和硫酸共轭物,将胆汁和血液中的有毒代谢产物迅速去除,从而达到解毒的目的。它对药物在体内的代谢吸收起着重要作用,也与药物的不良反应密切相关,具有保护细胞的作用。

熊去氧胆酸是从熊胆中提取或者由猪胆中的猪去氧胆酸合成的中药活性成分,有着激活 Nrf2 通路介导的转运蛋白的作用。Keap1 基因抑制的小鼠中 Nrf2 表达量显著升高,同时 Mrp2、Mrp3 和 Mrp4 的表达量也有明显提高,其中 Mrp3 和 Mrp4 的升高显著,正常小鼠总胆酸的浓缩物也有增加;用 100、300 μmol/L 的熊去氧胆酸作用大鼠肝上皮细胞可以使 Nrf2 和 MRP 的表达量升高^[31]。

4 结语与展望

预防肿瘤意义重大,中医药“治未病”思想对其具有重要的指导意义。中药及活性成分能通过 Nrf2/ARE 信号通路诱导 II 相解毒酶、抗氧化酶类及 MRP 的表达,发挥其化学预防肿瘤的作用。建立中药基于 Nrf2 信号通路化学预防肿瘤研究技术体系,研究中药防治癌症的作用及机制,对于诠释“治未病”的本质内涵意义重大,为发现新的肿瘤化学预防中药及复方药物提供思路及方法。

参考文献

- [1] 徐岩英,毕新刚,陈始明,等. 1986—2006 年国家自然科学基金资助肿瘤研究的统计与分析 [J]. 中国科学基金, 2010, 24(1): 47-51.
- [2] Quan F S, Compans R W, Cho Y K, et al. Ginseng and salviae herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection [J]. *Vaccine*, 2007, 25(2): 272-282.
- [3] Lee J H, Han Y. Ginsenoside Rg1 helps mice resist to disseminated candidiasis by Th1 type differentiation of CD⁴⁺ T cell [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(9): 1424-1430.
- [4] Jiang Y S, Jin Z X, Umehara H, et al. Cholesterol-dependent induction of dendrite formation by ginsenoside Rh2 in cultured melanoma cells [J]. *Int J Mole Med*, 2010, 26(6): 787-793.
- [5] 吕梦捷,曾耀英,宋兵. 人参皂苷 Rb₁ 对小鼠 T 淋巴细胞体外活化、增殖及凋亡的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 743-748.
- [6] Yan Y, You M. Efficacy of polyphenon E, red Ginseng, and rapamycin on benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J mice [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(1): 52-58.
- [7] Nishino H, Tokuda H. Cancer chemoprevention by ginseng in mouse liver and other organs [J]. *J Korean Med Sci*, 2001(1): 66-69.
- [8] Anderson M W, Goodin C. Effect of dietary green tea extract and aerosolized difluoromethylornithine during lung tumor progression in A/J strain mice [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(8): 1594-1600.
- [9] Lau A, Zhang D D. Dual roles of Nrf2 in cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2008(58): 262-270.
- [10] Nguyen T, Sherratt P J, Piekett C B. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element [J]. *Annual Revi Pharmacol Toxicol*, 2003(43): 233-236.
- [11] Zhao C R, Gao Z H, Qu X J. Nrf2-ARE signaling pathway and natural products for cancer chemoprevention [J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(5): 523-533.
- [12] Yeh C T, Yen G C. Chemopreventive functions of sulforaphane: A potent inducer of antioxidant enzymes and apoptosis [J]. *J Functional Foods*, 2009(1): 23-32.
- [13] Shan Y, Wu K, Wang W, et al. Sulforaphane down-regulates COX-2 expression by activating p38 and inhibiting NF-kappaB-DNA-binding activity in human bladder T24 cells [J]. *Int J Oncol*, 2009(4): 1129-1134.
- [14] Li Q S, Zou L L, Fu T, et al. Excretion of four catechins in tea polyphenols in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1):

- 59-65.
- [15] Wang C Y, Li Q S, Han G Z, *et al.* A specific and sensitive LC-MS/MS method for simultaneous determination of four major active catechins of tea polyphenols in rat plasma and its application to pharmacokinetic study [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(4): 289-296.
- [16] Chen C, Yu R, Owuor E D, *et al.* Activation of antioxidant-response element (ARE), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death [J]. *Archiv Pharmacol Res*, 2000, 23(6): 605-612.
- [17] Na H K, Kim E H, Jung J H, *et al.* (-)-Epigallocatechin gallate induces Nrf2-mediated antioxidant enzyme expression via activation of PI3K and ERK in human mammary epithelial cells [J]. *Archiv Biochem Biophys*, 2008, 476(2): 171-177.
- [18] Tana X L, Spivack S D. Dietary chemoprevention strategies for induction of phase II xenobiotic-metabolizing enzymes in lung carcinogenesis: A review [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65: 129-137.
- [19] Ueng Y F, Shimada T, Yamazaki H, *et al.* Aflatoxin B1 oxidation by human cytochrome P450s [J]. *J Toxicol Sci*, 1998, 23(2): 132-135.
- [20] 雷宇, 李森, 林霖, 等. 活血化瘀类中药逆转多药耐药作用的研究概况 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(2): 135-139.
- [21] Jones S B, Brooks J D. Modest induction of phase 2 enzyme activity in the F-344 rat prostate [J]. *BMC Cancer*, 2006(6): 62-71.
- [22] Garg R, Gupta S, Maru G B. Dietary curcumin modulates transcriptional regulators of phase I and phase II enzymes in benzo [a]pyrene-treated mice: mechanism of its anti-initiating action [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(5): 1022-1032.
- [23] Liu X P, Goldring C E P, Ian M, *et al.* Extract of *Ginkgo biloba* induces the phase 2 genes through Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2007, 80: 1586-1591.
- [24] Sugiyama T, Kubota Y, Shinozuka K, *et al.* Induction and recovery of hepatic drug metabolizing enzymes in rats treated with *Ginkgo biloba* extract [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(6): 953-957.
- [25] T Y Wu, Khor T O. Anti-inflammatory/anti-oxidative stress activities and differential regulation of Nrf2-mediated genes by non-polar fractions of tea *Chrysanthemum zawadskii* and licorice *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *AAPS J*, 2011, 13(1): 1-13.
- [26] Zeng J G, Hu Y X, Zhang X Q. Toxicological assessment of *trans-resveratrol* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 30-40.
- [27] 刘宏胜, 戚爱棣. 白藜芦醇抑制 A172 脑胶质瘤细胞生长的研究 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(2): 121-122.
- [28] Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, *et al.* Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294: 478-488.
- [29] Zhang H Q, Shih A. Resveratrol and 4-hydroxynonenal act in concert to increase glutamate cysteine ligase expression and glutathione in human bronchial epithelial cells [J]. *Archiv Biochem Biophys*, 2009, 481(1): 110-115.
- [30] Lian F Z, Wang X D. Enzymatic metabolites of lycopene induce Nrf2-mediated expression of phase II detoxifying/antioxidant enzymes in human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6): 1262-1268.
- [31] Okada K, Shoda J. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295: 735-747.