

白藜芦醇及其代谢产物与类似物抗癌症转移作用机制研究进展

张黎媛

河北省人民医院, 河北 石家庄 050057

摘要: 癌细胞的上皮-间质转化 (EMT) 效应、细胞迁移以及侵袭能力在癌症转移过程中起到重要作用。白藜芦醇是在葡萄、浆果以及花生皮中发现的一种天然多酚。多项研究表明白藜芦醇及其代谢产物与类似物具有多种靶向抗癌作用。综述白藜芦醇及其代谢产物或类似物通过影响与 EMT、癌症迁移和向不同器官侵袭有关的多种信号传导途径来抑制癌症转移的研究进展, 以期在白藜芦醇在癌症治疗中的应用提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 代谢物; 癌症; 上皮间质转化; 转移; 侵袭

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4346-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.032

Research progress on anti-metastatic mechanism of resveratrol and its metabolites and analogues in cancer cells

ZHANG Li-yuan

Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China

Abstract: The epithelial-mesenchymal transition (EMT) effect, cell migration, and invasion ability of cancer cells play important roles in the process of cancer metastasis. Resveratrol is a natural polyphenol found in grapes, berries, and peanut skins. Many experimental studies have shown that resveratrol and its metabolites and analogs have multiple targeting anti-cancer effects. The aim of this study is to provide resveratrol and its metabolites and analogues to inhibit the potential for cancer metastasis by influencing many signaling pathways associated with EMT, cancer migration and different organ invasion. We found that resveratrol's metabolites and analogues can inhibit the EMT process by affecting the role of multiple signaling pathways, inhibiting the metastasis and erosion of cancer through the literature review.

Key words: resveratrol; metabolites; cancer; epithelial-mesenchymal transition; migration; invasion

目前, 癌症可通过多种手段治疗, 如手术、放射治疗、化学疗法、激素治疗、免疫治疗和靶向治疗等。然而, 癌症的遗传异质性能够减弱甚至消除这些临床治疗途径的治疗效果。为了提供更为有效的癌症治疗方案, 研究人员对具有低毒性并且能够对癌症的转移及侵袭基因起到抑制作用的抗癌方法进行归纳后发现, 天然药物的施用是相对低毒且广谱有效的癌症治疗方法^[1]。由于天然药物具有独特的抗癌特性, 其在恶性肿瘤的治疗与预防领域已得到越来越多的关注^[2]。

白藜芦醇作为一种天然多酚存在于多种果蔬中, 如葡萄、花生、浆果以及红葡萄酒^[3-4]等, 其中红葡萄酒被视为白藜芦醇最为丰富的来源, 而最新的研究发现花生芽也含有大量的白藜芦醇^[5]。与此

同时, 一些植物同样能够通过分泌白藜芦醇来抵抗致病菌入侵。因此, 白藜芦醇最初被视为一种抗菌药物。近年来研究发现白藜芦醇具有较强的癌症预防及治疗作用, 且其调控作用能够发生在肿瘤细胞生长、分裂及凋亡的各个过程^[6]。白藜芦醇能够在抑制包括皮肤癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、胃癌等各种癌症的恶化进程中发挥巨大作用^[7-9]。此外, 针对白藜芦醇抗癌作用已经在分子和细胞水平上进行了广泛的研究, 如细胞信号通路、酶途径、p53 介导的细胞凋亡等^[10-11]。然而, 受到白藜芦醇本身的吸收不良及代谢机制的限制, 其生物利用度较低^[12-13]。白藜芦醇进入血液后, 15 min 内被代谢为硫酸化和葡萄糖醛酸化形式, 活性代谢产物能够在血清中循环长达 9 h^[6]。已有研究报道了白藜芦醇代谢物或

收稿日期: 2017-06-30

作者简介: 张黎媛, 主管中药师。E-mail: zlyyuan@aliyun.com

其类似物对癌症恶化和转移的抑制作用,如白藜芦醇代谢物对高度转移性结肠癌细胞的作用^[14]。Dias 等^[15]发现白藜芦醇类似物(三甲氧基-白藜芦醇、紫檀芪及白皮杉醇)具有较高的生物利用度和较强的抗癌作用,可减小异种移植瘤模型中的肿瘤体积并延缓其生长。

白藜芦醇在不同的癌症中的抗肿瘤机制和途径已经得到广泛的回顾^[16-17]。而白藜芦醇抑制癌症转移的作用却鲜有综述,因此,本文将对目前白藜芦醇及其代谢产物或类似物对上皮-间质转化(EMT)的抑制作用及对肿瘤转移及侵袭过程的影响进行综述,以期对癌症治疗方案的研究提供新的思路。

1 白藜芦醇通过调节 EMT 对癌症转移的影响

1.1 EMT 与癌症转移的相关性

上皮细胞通常通过细胞间黏附作用与其所在的基底层细胞结合。EMT 过程是癌细胞转移的初期条件,是指上皮细胞通过失去其细胞间相互作用而获得间充质表型的关键过程。EMT 能够使细胞迁移能力、侵袭性增强,细胞凋亡抗性升高,细胞外基质(ECM)组分增多,并且还会使细胞骨架重排^[18]。正常细胞发育和恶性肿瘤细胞转移之间的主要区别是正常细胞在发育过程中遵循着基因的高度调节,而在病理转化期间,其过程可能会受到一些随机因素或突发因素的影响,从而使细胞恶性转化^[19]。

间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)是 EMT 的逆过程,对组织、器官和胚胎的正常发育以及癌转移都至关重要^[20]。EMT 和 MET 发生机制如图 1 所示。原发性肿瘤中的癌细胞通过抑制 E-钙黏蛋白(E-cadherin)而激活 EMT 过程。E-钙黏蛋白作为一种上皮标志物在上皮组织中表达并介导细胞间相互作用,其活性的抑制或丧失会影响癌症进程并促进其转移^[21]。这些细胞通过内渗作用进入血液循环中,当其离开血管时,通过 MET 在合适的结合位点进行锚定。这种将原发性癌症转移到其他部位的癌症类型便是继发性癌症,与继发性癌症相关的死亡占总癌症死亡数的近 90%^[22]。

上皮肿瘤中 E-钙黏蛋白的表达受到多种转录因子(transcription factors)的调控,包括锌指转录因子家族(Snail、Slug、SIP1 和 8EF1)及高保守碱性螺旋-环-螺旋家族转录因子(Twist)等。它们通过抑制 E-钙黏蛋白启动子的表达对 E-钙黏蛋白进行调控。Snail 和 E 盒结合锌指蛋白(ZEB)可直接与 E-钙黏蛋白启动子结合以抑制其转录,而 Twist

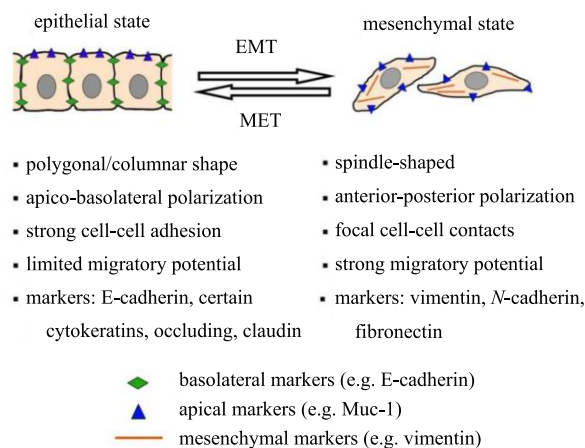


图 1 EMT 和 MET 机制^[19]

Fig. 1 Mechanisms of EMT and MET^[19]

蛋白能够间接抑制 E-钙黏蛋白^[23]。经历 EMT 的细胞也表达出高水平的纤连蛋白(fibronectin)和波形蛋白(vimentin)。纤连蛋白与波形蛋白在细胞黏附中起重要作用并能诱导 EMT 过程^[24]。在 EMT 期间,纤连蛋白能够有效促进上皮细胞黏连,从而使细胞间相互作用转化为细胞-上皮相互作用。波形蛋白能够使癌症细胞在 EMT 过程中保持细胞结构完整性^[25]。与此同时,调控 MET 及 EMT 过程的微小 RNA(microRNAs, miRs)近年来已经作为研究癌症转移的新靶点。这些诱导 EMT 及 MET 的 miRs 在癌症转移中的信号通路可能是许多化学物质如白藜芦醇和其他多酚发挥其抗癌转移作用的有效靶标。

1.2 白藜芦醇通过 EMT 相关信号传导通路和 miRs 对 EMT 的调控作用

研究表明,白藜芦醇能够通过抑制 EMT 相关信号通路来抑制肿瘤侵袭和转移^[26]。转化生长因子- β (TGF- β)是促进癌细胞增殖、侵袭,血管生成,免疫抑制和 EMT 的细胞因子,并且 TGF- β /Smads 信号通路在癌转移过程能够激活 EMT 过程^[27]。TGF- β 信号通路是通过白细胞抑制因子 Smad 从细胞膜向细胞核传递,Smad 蛋白是通过 TGF- β 和 I 型血清/苏氨酸激酶受体将 TGF- β 配体的细胞外信号转导到细胞核的胞内蛋白^[28]。TGF- β 信号传导途径能够通过抑制 E-钙黏蛋白活性并增强 N-钙黏蛋白和基质金属蛋白酶(MMP)的表达而导致 EMT 过程发生^[29]。白藜芦醇能够将细胞形态从间质表型转变为由 TGF- β 诱导的上皮表型。在肺癌 A549 细胞中,白藜芦醇通过增加 E-钙黏蛋白的表达和减少纤连蛋白、波形蛋白以及 EMT 诱导转录因子 Snail 和 Slug

的表达来抑制 TGF- β 诱导的 EMT 过程,从而抑制癌症细胞的转移^[30]。白藜芦醇可以通过抑制结直肠癌中的 Smad 蛋白来抑制 TGF- β 诱导的 EMT,从而抑制结肠直肠癌细胞的侵袭和转移^[31]。在视网膜色素上皮细胞中,EMT 也是增殖性玻璃体视网膜病变发病过程中的关键步骤。白藜芦醇可以通过脱乙酰化 Smad 蛋白诱导 MET 过程,从而抑制视网膜色素上皮 RPE 细胞 TGF- β 2 诱导的 EMT 过程,以抑制增殖性玻璃体视网膜病变^[32]。

在胚胎发育和癌症恶化期间,Wnt 信号通路会涉及到 EMT 过程。当 Wnt 信号通路被激活时,细胞质中的胞质 β -连环蛋白能够在细胞核中积累,其能够与 T 细胞因子/淋巴增强因子相关联并促进多种靶基因的表达式,其中包括启动 EMT 过程的基因^[33]。许多研究还表明,激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路可以促进转录变化以驱动癌症中的 EMT^[14]。在乳腺癌 MCF7 细胞中,原癌基因 Wnt1 的表达式可以诱导类 EMT 变化,包括 Snail 蛋白表达的上调和 E-钙黏蛋白表达的下调。而白藜芦醇能够下调 Snail 蛋白的表达式以及上调 E-钙黏蛋白的表达式,从而对原癌基因 Wnt 起到抑制作用^[34]。

核转录因子- κ B (NF- κ B) 可以促进 EMT 以及癌症迁移和侵袭。NF- κ B 是控制 DNA 转录、细胞因子产生和细胞存活相关的蛋白质复合物。研究表明,NF- κ B 是不同细胞类型中 EMT 的重要调节因子,NF- κ B 的作用与 EMT 相关基因如 E-钙黏蛋白、Snail、ZEB1、MMP-7、MMP-9 和 MMP-13 的表达式有关^[35]。NF- κ B 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路的传导来促进癌细胞的 EMT 和转移^[36]。在胰腺癌 Panc-1 细胞中,白藜芦醇具有通过 PI3K/Akt 调节 EMT 相关因子 (E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、MMP-2 和 MMP-9) 来抑制肿瘤细胞转移潜力^[37]。在小鼠黑素瘤模型中,白藜芦醇通过下调脂多糖诱导的 NF- κ B 活性来抑制肿瘤迁移和 EMT^[38]。

触发 EMT 的特异性信号通路还包括表皮生长因子 (EGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF) 等。这些信号传导通过诱导几种转录阻遏物 Snail、Slug、Twist 和 ZEB 的激活从而导致由 E-钙黏蛋白介导的细胞间相互作用被破坏,最终激活了 EMT 过程^[39]。在乳腺癌细胞中,白藜芦醇成功逆转了由 EGF 诱导的细胞形态变化以及运动性过表达现象^[40]。该研究表明 EGF 通过细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 通路诱导 EMT,

并且白藜芦醇能够抑制 EGF 诱导的 ERK 活化,此研究为白藜芦醇对 EGF 介导的细胞间质转化具有抑制作用提供了证据。

最近的研究表明,Hedgehog 家族配体能够调节 EMT 过程,Hedgehog 信号通路能影响具有 EMT 过程的多种类型的癌症,如胃癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等^[41-42]。Hedgehog 家族配体是正常胚胎发育所必需的,其通过调节各种祖细胞的活力和迁移活性来维持成体组织的更新和再生。Hedgehog 家族配体也可能是癌症转移的重要调节因子,这是因为 Hedgehog 家族配体的激活能够导致 Snail 蛋白表达的增加、E-钙黏蛋白以及胞间紧密连接的减少^[43]。最近发现 miRs 可以通过靶向 EMT 转录因子如 ZEB1/2 和 Snail/Slug 以及上皮和间质标志物 (包括 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白) 来调节 EMT 过程。除了对转录因子的调节外,miR-9 还可以调节 E-钙黏蛋白,从而促进乳腺上皮细胞的 EMT 过程^[44]。相反,miR-194 和 miR-138 等 miRs 能够减少间质标记如 N-钙黏蛋白和波形蛋白,从而抑制 EMT 过程^[45]。此外,不同的 miRs 均能通过影响紧密连接、细胞间黏附和上皮连接所需的细胞结构部件,影响 EMT 过程。目前,白藜芦醇通过 Hedgehog 信号通路以及 miRs 的调控产生的抗癌转移作用已经在胃癌、胰腺癌以及骨肉瘤中得到证实^[46-48]。

2 白藜芦醇及其代谢产物与类似物对癌症迁移和侵袭的影响

2.1 癌症的迁移和侵袭机制

癌症的转移是一个复杂的多步骤过程:原发性肿瘤细胞侵入相邻组织,进入全身循环,通过脉管系统移位,阻滞在远端的毛细血管中,向周围软组织扩散,进行微观生长,最后成为继发性肿瘤。控制肿瘤细胞中细胞骨架动力学的信号途径以及细胞基质及细胞间连接的周转在癌细胞的迁移中起重要作用。除此之外,蛋白水解酶也与肿瘤侵袭密切相关。MMPs 是钙依赖性含锌的内肽酶,属于一种较大的蛋白酶家族^[49]。MMPs 最初被认为通过破坏基底膜和 ECM 的其他成分来促进肿瘤细胞转移,因为其具有 ECM 降解活性,并且其高活性和肿瘤转移密切相关^[50]。因此,它们被认为是肿瘤侵袭和转移的关键酶。其中 MMP-2 和 MMP-9 在癌细胞转移中更为重要,通过调节它们可以影响癌症的转移、侵袭等一系列过程。

2.2 白藜芦醇对癌症的转移和侵袭的抑制作用

在许多体内体外癌症转移研究中,白藜芦醇已

经展示了对癌症迁移和侵袭的抑制作用。在肝癌细胞系中,白藜芦醇能够抑制由肝细胞生长因子(HGF)的表达增加及活性氧(ROS)的增多而诱导的细胞侵袭。ROS 增加会导致 HGF 的过度表达,从而促进肝癌细胞转移,而白藜芦醇可以通过清除 ROS 来抑制 HGF 的活性,从而阻止肝癌细胞转移。白藜芦醇的抗氧化活性也在大鼠模型得到证实^[51],并且还证明其能够剂量依赖性地抑制大鼠肝癌细胞的生长及转移。白藜芦醇能够通过抑制 DNA 的合成来降低高度转移性小鼠肺癌细胞的转移潜能,同时还能减小肿瘤体积和质量,这表明白藜芦醇在肺癌中也能够发挥其抗肿瘤及抗肿瘤转移作用^[52]。

Salado 等^[53]证实白藜芦醇能够减弱内皮黑色素瘤 B16M 细胞的肝转移,作用机制包括对肝窦内皮中血管粘附分子 1 (VCAM-1) 表达的抑制,以及通过免疫反应降低黑色素瘤细胞对内皮的黏附。白藜芦醇抗 B16M 细胞肝转移作用主要由促炎细胞因子(白细胞介素-18)介导。

白藜芦醇能够降低脑癌模型中 MMP-2 及 SPARC 基因的表达及其蛋白质的活性,这表明白藜芦醇能够影响脑肿瘤侵袭过程中的两大主要因素。白藜芦醇通过对 MMP-9 蛋白转录及翻译过程的抑制作用减弱了由强力肿瘤诱导剂 12-*O*-十四烷基苯酚-13-乙酸酯(TPA)刺激的人舌鳞癌 SCC-9 细胞的迁移能力。白藜芦醇的作用机制是通过抑制 JNK1/2 和 ERK1/2 末端激酶调控蛋白活性从而抑制 MMP-9 的转录及翻译过程,这展现了白藜芦醇在口腔癌治疗中的应用潜力。此外,白藜芦醇也能够发挥其抗癌细胞侵袭作用。白藜芦醇在乳腺癌 MCF-7 细胞中显著抑制白细胞介素-1 激活的 MMP-9 表达,并显著抑制由 ERK1/2 介导的 MCF-7 细胞侵袭作用^[54]。

此外,白藜芦醇还可以通过减少各种与癌症相关 miRs 的表达来抑制癌症恶化。白藜芦醇可以通过抑制 miR-21 和磷酸化蛋白激酶 B (pAkt) 的表达抑制前列腺肿瘤生长和转移^[55]。在结肠癌中,白藜芦醇通过调节 miR-663 的水平而实现其抗肿瘤作用,并且其还有助于增强细胞抗病变效应^[56]。此外,白藜芦醇还能够通过减少与癌症相关的 miRs 的表达来抑制癌症病情的恶化。例如其能够抑制 miR-21 和 pAkt 的表达来抑制前列腺肿瘤的生长和转移。同时在结肠癌中,白藜芦醇能够通过调节 miR-663 的水平而实现抗肿瘤作用并且增强细胞抗病变效

应。其还可以通过特异性激活肿瘤抑制基因 miR-34c 来抑制结直肠癌的转移及侵入过程^[57]。

2.3 白藜芦醇代谢产物对癌症转移和侵袭的抑制作用

白藜芦醇的预防效果有争议的原因是药动学研究表明其生物利用度较低,并且清除率较高,是由于其 5 种不同的白藜芦醇葡萄糖苷酸和硫酸盐的 II 相代谢产物快速生成造成了这种低循环水平^[58]。

然而近年来,白藜芦醇代谢产物及其类似物的抗肿瘤潜力重新得到了关注。一项研究表明,白藜芦醇的生物学效应可能由其代谢产物白藜芦醇-3-*O*-硫酸盐、白藜芦醇-3-*O*-葡萄糖醛酸苷和白藜芦醇-47-*O*-葡萄糖苷酸产生,此 3 种代谢产物可以对结肠癌细胞中的共济失调毛细血管扩张基因 Rad3 及细胞周期相关基因如 p53 和 p21 产生抑制作用从而对结肠癌细胞的转移具有抑制作用^[59]。

除此之外,作为白藜芦醇的一种天然代谢产物,紫檀芪显示出了其在前列腺癌治疗中的应用潜力。紫檀芪能够使前列腺肿瘤的血管生成减少,从而使细胞凋亡增加,进而抑制癌症的恶化。不仅如此,紫檀芪还能够参与到癌细胞的 EMT 过程中,其能够增加波形蛋白活性并降低 E-钙黏蛋白的活性^[60]。除此之外,紫檀芪还可以通过诱导肿瘤相关抑制因子 miRs 及 Ago2 的表达来发挥对乳腺癌细胞的抑制作用^[61]。Ago2 是通过上调肿瘤抑制性 miRs (如 miR-16、miR-141、miR-143 和 miR-200c) 水平来抑制乳腺癌细胞相关的 RNA 表达。此外,紫檀芪对体外各种癌细胞具有细胞毒作用。口服给药模型研究显示,紫檀芪的生物利用度为 95%,而白藜芦醇为 20%,并且紫檀芪相较于白藜芦醇具有更高的结直肠癌预防作用。因此,紫檀芪被认为是白藜芦醇的重要代谢物并在结直肠癌预防方面更有优势。

2.4 白藜芦醇类似物对癌症转移和侵袭的抑制作用

有研究表明白藜芦醇类似物 4,4'-二羟基-反式二苯乙烯(DHS)对肺癌转移有预防作用^[62]。DHS 对肺癌细胞迁移和血小板浸润具有显著的抑制作用,并且其还可以抑制 M 型肺癌肿瘤和斑马鱼肿瘤的发生,这提示 DHS 可以被开发为治疗癌症和遗传疾病的新药。另外,为了提高白藜芦醇疗效,合成了 4-(*E*)-[(4)-羟基苯基内-乙基苯-1,2-二醇](HPIMBD),其显示出比白藜芦醇更好的抗癌效果^[63]。在其他研究中,HPIMBD 还通过抑制 EMT 过程和 Wnt/ β 信号通路降低乳腺癌细胞的侵袭性^[14]。

作为白藜芦醇的另一个类似物,在结构上与白藜芦醇十分相似的白皮杉醇也能够通过诱导细胞周期停滞、细胞凋亡及抗氧化作用来抑制如淋巴瘤,白血病、前列腺癌和结肠癌等不同类型癌细胞的增殖及侵袭^[64]。白皮杉醇还可以通过抑制 MMP-9 的活性来抑制乳腺癌细胞及前列腺癌细胞的侵袭过程^[65]。

3 总结与展望

癌细胞存在多种信号通路来干扰并侵袭正常细胞,如 EMT 过程及肿瘤细胞转移相关途径及信号通路^[2]。EMT 是癌细胞转移的关键过程,其通过使癌细胞形成间充质细胞来促进癌细胞转移。因此,早期癌症转移中 EMT 过程的抑制对于癌症的治疗十分关键。相关的动物模型及细胞模型研究已经证实白藜芦醇可以通过对 TGF- β 、TGF- β /smad、NF- κ B、PI3K/Akt、EGF 以及 Hedgehog 等细胞通路的作用来逆转与 EMT 过程相关的细胞形态学的变化。不仅如此,白藜芦醇还可以通过抑制 MMPs、HGF (肝)、原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (HER-2)/neu 和 VCAM-1 等分子的活性来对癌症的转移和侵袭发挥预防作用。白藜芦醇及其代谢产物类似物抑制癌症转移的主要作用靶点见表 1。

目前的研究表明白藜芦醇对癌症转移的治疗效果已经在各种器官癌症如乳腺癌、肝癌、肺癌和皮

肤癌中得到证实。其对于癌症转移的抑制作用主要涉及癌细胞的 EMT、迁移及侵袭过程。除此之外,白藜芦醇的代谢产物及其类似物同样具有抗癌细胞转移功能。作为白藜芦醇的类似物,DHS 可抑制肺癌的转移;HPIMBD 可以通过抑制 EMT 过程来降低乳腺癌细胞的侵袭;而紫檀芪也表现出了对前列腺癌细胞的抑制作用。白藜芦醇的代谢产物如白藜芦醇-3-O-硫酸盐、白藜芦醇-3-O-葡萄糖醛酸苷和白藜芦醇-4-O-葡萄糖苷酸也可以对结直肠癌产生协同抑制作用。

综上所述,白藜芦醇及其代谢产物与类似物可以通过影响不同器官中信号传导途径对癌细胞的转移过程产生抑制作用,这对于白藜芦醇及其代谢产物与类似物在癌症治疗中的应用具有指导意义,而对于癌症过程中的 EMT 过程及其相关途径的研究为癌症转移的治疗提供了新的方向。然而,对于白藜芦醇的抗癌功效研究仍然需要采用以患者为导向的临床研究,并必须确保具有统计学意义的临床实验规模。

参考文献

- [1] Block K I, Gyllenhaal C, Lowe L, *et al.* Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: S276-S304.
- [2] Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: From rodent studies to clinical trials [J]. *Cancer Prev*, 2009, 2(5): 409-418.
- [3] 姚柳利,代光辉,刘玉敏,等. 三种中草药植物和葡萄籽中的白藜芦醇分析 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2005, 23(1): 31-35.
- [4] 吴春福,杨静玉,王芳,等. 白藜芦醇的植物来源、药理活性及应用 [J]. 中国天然药物, 2013, 11(1): 1-15.
- [5] Yu M, Liu H Z, Shi A, *et al.* Preparation of resveratrol-enriched and poor allergic protein peanut sprout from ultrasound treated peanut seeds [J]. *Ultrason Sonochem*, 2016, 28(1): 334-340.
- [6] Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, *et al.* Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad [J]. *Mutat Res*, 2008, 658(1/2): 68-94.
- [7] Kang N, Hwang K A. Induced growth of BG-1 ovarian cancer cells by 17 β -estradiol or various endocrine disrupting chemicals was reversed by resveratrol via downregulation of cell cycle progression [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(1): 151-156.
- [8] Yi C, Jeon B T, Shin H J, *et al.* Resveratrol activates AMPK and suppresses LPS-induced NF- κ B-dependent COX-2 activation in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *Anat Cell Biol*, 2011, 44(3): 194-203.

表 1 白藜芦醇及其代谢产物类似物主要作用靶点

Table 1 Main targets of resveratrol and its metabolites and analogues

活性物质	作用靶点/信号通路
白藜芦醇	TGF- β NF- κ B EGF Hedgehog VEGF VCAM-1 IL-18 MMPs Wnt HER-2/neu PI3K/Akt/NF- κ B miRs
白藜芦醇-3-O-硫酸盐	ATR/p53
白藜芦醇-3-O-葡萄糖苷酸	ATR/p53
白藜芦醇-4-O-葡萄糖苷酸	ATR/p53
紫檀芪	MAT-1
DHS	—
HPIMBD	Wnt/ β
白皮杉醇	MMP-9

- [9] 张秀娟, 包钰涵, 贾绍华, 等. 白藜芦醇对人胃癌 SGC-7901 细胞形态、线粒体膜电位、活性氧及钙离子浓度的影响 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 161-164.
- [10] Kroon P A, Iyer A, Chunduri P, *et al.* The cardiovascular nutraceutical of resveratrol: Pharmacokinetics, molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(23): 2442-2455.
- [11] Shih A, Zhang S, Cao H J, *et al.* Inhibitory effect of epidermal growth factor on resveratrol-induced apoptosis in prostate cancer cells is mediated by protein kinase C- α [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(11): 1355-1364.
- [12] Cottart C H, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, *et al.* Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(1): 7-16.
- [13] Kapetanovic I M, Muzzio M, Huang Z H, *et al.* Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2011, 68(3): 593-601.
- [14] Anastas J N, Moon R T. WNT signaling pathways as therapeutic targets in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 11-26.
- [15] Dias S J, Li K, Rimando A M, *et al.* Trimethoxy-resveratrol and piceatannol administered orally suppress and inhibit tumor formation and growth in prostate cancer xenografts [J]. *Prostate*, 2013, 73(11): 1135-1146.
- [16] Carter L G, D'Orazio J A, Pearson K J. Resveratrol and cancer: Focus on *in vivo* evidence [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): 209-225.
- [17] 李先宽, 李赫宇, 李 帅, 等. 白藜芦醇研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [18] Kim A Y, Kwak J H, Je N K, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition is associated with acquired resistance to 5-fluorouracil in HT-29 colon cancer cells [J]. *Toxicol Res*, 2015, 31(2): 151-156.
- [19] Jeon S Y, Hwang K A, Choi K C. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 158(4): 1-8.
- [20] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: Role of phosphatidylinositol 3' kinase/Akt pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7443-7454.
- [21] Thiery J P, Acloque H, Huang R Y, *et al.* Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90.
- [22] Beavon I R G. The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: Structure, function and regulation [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(13): 1607-1620.
- [23] Xue G, Hemmings B A. PKB/Akt-dependent regulation of cell motility [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(6): 393-404.
- [24] Yang J, Weinberg R A. Epithelial-mesenchymal transition: At the crossroads of development and tumor metastasis [J]. *Dev Cell*, 2008, 14(6): 818-829.
- [25] Park J, Schwarzbauer J E. Mammary epithelial cell interactions with fibronectin stimulate epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncogene*, 2014, 33(13): 1649-1657.
- [26] Liu C Y, Lin H H, Tang M J, *et al.* Vimentin contributes to epithelial-mesenchymal transition cancer cell mechanics by mediating cytoskeletal organization and focal adhesion maturation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 15966-15983.
- [27] Xu Q, Zong L, Chen X, *et al.* Resveratrol in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, doi: 10.1111/nyas.12837.
- [28] Heldin C H, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF- β in cancer [J]. *FEBS Lett*, 2012, doi: 10.1111/nyas.12837.
- [29] Massagué J, Chen Y G. Controlling TGF-beta signaling [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(6): 627-644.
- [30] Uttamsingh S, Bao X, Nguyen K T. Synergistic effect between EGF and TGF-beta1 in inducing oncogenic properties of intestinal epithelial cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(18): 2626-2634.
- [31] 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(5): 139-146.
- [32] Ji Q, Liu X, Han Z, *et al.* Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- β 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression [J]. *BMC Cancer*, 2015, doi: 10.1186/s12885-015-1119-y.
- [33] Ishikawa K, He S, Terasaki H, *et al.* Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium and development of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep16386.
- [34] Son H, Moon A. Epithelial-mesenchymal transition and cell invasion [J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(4): 245-252.
- [35] 张亚宏, 郭敬功, 郭子华, 等. 白藜芦醇通过激活 p38-p53 通路诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡 [J]. 药学报, 2011, 46(11): 1332-1337.
- [36] Maier H J, Schmidt-Strassburger U, Huber M A. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 295(2): 214-228.
- [37] 何东伟, 刘新伟, 庞 勇, 等. 白藜芦醇对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的抑制作用与 PI3K-Akt 信号通路的关系 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2323-2326.
- [38] Li W, Ma J, Ma Q. 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.
- [39] Chen M C, Chang W W, Kuan Y D, *et al.* Resveratrol inhibits LPS-induced epithelial-mesenchymal transition in mouse melanoma model [J]. *Innate Immun*, 2012, 18(5): 685-693.

- [40] Vergara D, Valente C M, Tinelli A, *et al.* Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(1): 1-8.
- [41] Ahmad A, Maitah M Y, Ginnebaugh K R, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, doi: 10.1186/1756-8722-6-77.
- [42] Lei J, Ma J, Ma Q, *et al.* Hedgehog signaling regulates hypoxia induced epithelial to mesenchymal transition and invasion in pancreatic cancer cells via a ligand-independent manner [J]. *Mol Cancer*, 2013, doi: 10.1186/1476-4598-12-66.
- [43] Li X, Deng W, Nail C D, *et al.* Snail induction is an early response to Gli1 that determines the efficiency of epithelial transformation [J]. *Oncogene*, 2006, 25(4): 609-621.
- [44] Ma L, Young J, Prabhala H, *et al.* miR-9, a MYC/MYC-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 247-256.
- [45] Zhang J, Liu D, Feng Z, *et al.* MicroRNA-138 modulates metastasis and EMT in breast cancer cells by targeting vimentin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77(12): 135-41.
- [46] Gao Q, Yuan Y, Gan H. Resveratrol inhibits the hedgehog signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition and suppresses gastric cancer invasion and metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5): 2381-2387.
- [47] Li W, Cao L, Chen X. Resveratrol inhibits hypoxia-driven ROS-induced invasive and migratory ability of pancreatic cancer cells via sup-pression of the Hedgehog signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 1718-1726.
- [48] Sun Y, Wang H, Liu M. Resveratrol abrogates the effects of hypoxia on cell proliferation, invasion and EMT in osteosarcoma cells through downregulation of the HIF-1 α protein [J]. *Mol Med Rep*. 2015, 11(2): 1975-1981.
- [49] Yu Y H, Chen H A, Chen P S, *et al.* MiR-520h-mediated FOXC2 regulation is critical for inhibition of lung cancer progression by resveratrol [J]. *Oncogene*, 2013, 32(4): 431-443.
- [50] Verma R P, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q) SARs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(6): 2223-2268.
- [51] Yoon S O, Park S J, Yun C H, *et al.* Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(1): 128-137.
- [52] Miura D, Miura Y, Yagasaki K. Resveratrol inhibits hepatoma cell invasion by suppressing gene expression of hepatocyte growth factor via its reactive oxygen species-scavenging property [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21(5): 445-451.
- [53] Salado C, Olaso E, Gallot N. Resveratrol prevents inflammation-dependent hepatic melanoma metastasis by inhibiting the secretion and effects of interleukin-18 [J]. *J Transl Med*, 2011, doi: 10.1186/1479-5876-9-59.
- [54] Tang F Y, Chiang E P, Sun Y C. Resveratrol inhibits heregulin- β 1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and cell invasion in human breast cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(5): 287-294.
- [55] Sheth S, Jajoo S, Kaur T, *et al.* Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51655.
- [56] Tili E, Michaille J J, Alder H, *et al.* Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF β signaling pathway in SW480 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(12): 2057-2065.
- [57] Yang S, Li W, Sun H, *et al.* Resveratrol elicits anti-colorectal cancer effect by activating miR-34c-KITLG *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Cancer*, 2015, doi: 10.1186/s12885-015-1958-6.
- [58] Boocock D J, Faust G E, Patel K R, *et al.* Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(6): 1246-1252.
- [59] Aires V, Limagne E, Cotte A K, *et al.* Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(7): 1170-1181.
- [60] Dhar S, Kumar A, Zhang L, *et al.* Dietary pterostilbene is a novel MTA1-targeted chemopreventive and therapeutic agent in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 18469-18484.
- [61] Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, *et al.* Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity [J]. *Sci Rep*, 2012, doi: 10.1038/srep00314.
- [62] Savio M, Ferraro D, Maccario C. Resveratrol analogue 4,4'-dihydroxy-trans-stilbene potently inhibits cancer invasion and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep19973.
- [63] Ronghe A, Chatterjee A, Bhat N K, *et al.* Tamoxifen synergizes with 4-(E)-{(4-hydroxyphenylimino)-methylbenzene, 1,2-diol} and 4-(E)-{(p-tolylimino)-methylbenzene-1,2-diol}, novel azaresveratrol analogs, in inhibiting the proliferation of breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51747-51762.
- [64] Piotrowska H, Kucinska M, Murias M, *et al.* Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol [J]. *Mutat Res*, 2012, 750(1): 60-82.
- [65] Jayasooriya R G, Lee Y G, Kang C H. Piceatannol inhibits MMP-9-dependent invasion of tumor necrosis factor- α -stimulated DU145 cells by suppressing the Akt-mediated nuclear factor- κ B pathway [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 341-347.