

[24] Cochrane DR, Howe EN, Spoelstra NS, et al. Loss of miR-200c: A Marker of Aggressiveness and Chemoresistance in Female Reproductive Cancers. *J Oncol*, 2010, 2010:821717.

signature for cervical cancer prognosis. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1441-1448.

[25] Hu X, Schwarz JK, Lewis JS Jr, et al. A microRNA expression

(收稿日期:2011-02-24 修回日期:2011-05-09)

· 综述 ·

白藜芦醇的抗肿瘤效应机制

孟德萍 许晓群 王郡甫

【摘要】 白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,具有多种生物学作用,包括神经保护作用、心血管保护作用、抗炎及抗肿瘤作用等。近年来白藜芦醇抗肿瘤作用日益受到关注,其抗肿瘤机制可能是预防肿瘤的发生、延缓肿瘤的发展、促进肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤细胞的侵袭等。

【关键词】 抗肿瘤药; 细胞凋亡; 白藜芦醇

Mechanism of anti-tumor effects of resveratrol MENG De-ping, XU Xiao-qun, WANG Jun-fu. Institute of Basic Medicine, Key Laboratory for Modern Medicine and Technology of Shandong Province, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

【Abstract】 Resveratrol is a natural polyphenolic compound. It possesses a variety of biological properties including neuroprotective effects, cardiovascular protection, anti-inflammatory and anti-cancer effects. In recent years, the anti-tumor effects of resveratrol have attracted a lot of attention. Its anti-tumor effects may be mediated by inhibiting tumor initiation, inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis and inhibiting tumor cell invasion.

【Key words】 Antineoplastic agents; Apoptosis; Resveratrol

白藜芦醇(3,4,5'-三羟基二苯乙烯, $C_{14}H_{12}O_3$)是一种具有重要生物活性的天然多酚类化合物,于1940年首次从毛叶藜芦(*veratrum grandiflorum*)的根部分离得到,是植物在受到紫外线照射、病理状况或真菌感染状态下产生的一种植物抗毒素^[1],相对分子质量228 200。主要存在于葡萄、花生等果实中,以葡萄中含量较高,尤其是葡萄皮中。白藜芦醇具有多种生物学作用,包括植物雌激素样作用、抗炎和抗肿瘤作用等。已有研究表明白藜芦醇对肺癌、肝癌、肠癌、胃癌、乳腺癌等多种肿瘤具有拮抗作用。自1997年报道了白藜芦醇的抗肿瘤作用以来,已发现白藜芦醇能够通过多种途径抑制肿瘤细胞的发生和发展。

1 抑制肿瘤的发生

1.1 对细胞色素 P450 的抑制作用

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)又称为混

合性功能氧化酶或单加氧酶,是位于细胞内质网和线粒体内膜上的一类基因超家族酶系,能催化前致癌物和前毒物形成致癌物,是癌症等多种疾病发生发展的始动因素。这个超家族酶系含有18个家族,其中CYP1、CYP2、CYP3与外源物质的代谢密切相关,部分亚型参与前致癌物的活化。白藜芦醇对CYP多个家族酶系都有作用,可抑制其活性从而抑制肿瘤的发生发展。二恶英是常见的诱导CYP表达的物质,其致癌机制是通过与胞质芳香烃受体结合活化芳香烃受体。此芳香烃受体复合物转移到细胞核内与DNA结合,诱导一系列基因表达,产生一系列酶如CYP1A1和CYP1B1等。CYP1A1氧化能产生DNA链加合物及活性氧等与细胞癌变密切相关的物质。Beedanagari等^[2]研究发现在乳腺癌MCF-7细胞中,二恶英能诱导CYP1A1、CYP1A2和CYP1B1 mRNA的表达;而在肝癌HepG2细胞中,二恶英只能诱导CYP1A1和CYP1A2的表达,不能诱导CYP1B1 mRNA表达。白藜芦醇能抑制以上两种细胞中二恶英诱导的CYP1A1、CYP1A2和CYP1B1 mRNA的表达,这些作用主要是通过抑制芳香烃受体复合物与

CYP1A1 和 CYP1B1 基因调控区反应元件结合,进一步抑制了 RNA 聚合酶 II 与 CYP1A1 和 CYP1B1 基因调控区结合,从而抑制了基因的表达。CYP 家族的另一个成员 CYP19 也称为芳香酶,是雌激素合成的一种限速酶。在 MCF-7 细胞中白藜芦醇抑制了 CYP19 的活性,主要是由于白藜芦醇发挥了抗雌激素的作用^[3],部分是由于白藜芦醇抑制了芳香酶的活性位点^[4]。

此外,体内实验研究发现,白藜芦醇联合应用化疗药物 5-氟尿嘧啶可降低 CYP1B1 基因的表达,发挥更强的抑制肿瘤生长作用。因此,白藜芦醇可以作为一种辅助药物来改善胆管癌对化疗药物的敏感性^[5]。

1.2 对环氧合酶的抑制作用

白藜芦醇对环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1 和 COX-2 均有抑制作用。COX 是花生四烯酸转变为前列腺素过程中的关键酶,其中 COX-2 在多种肿瘤组织中都有表达,并参与癌症的发生发展^[6],COX 通过两种不同途径诱导细胞癌变,一是活化致癌物,二是增加前列腺素尤其是前列腺素 E2 水平,可通过刺激肿瘤细胞增殖和抑制免疫监视促进肿瘤发生。佛波酯能诱导小鼠皮肤中 COX-2 的过量表达,导致小鼠皮肤癌变。实验证明白藜芦醇能抑制佛波酯诱导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1、2 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化,从而抑制核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B 活化。NF- κ B 抑制蛋白激酶在佛波酯诱导 NF- κ B 活化和 COX-2 的表达过程中起着重要作用,白藜芦醇能抑制 NF- κ B 抑制蛋白激酶信号通路,从而抑制 NF- κ B 活化和 COX-2 的表达^[7]。另有研究表明,白藜芦醇能显著抑制活化蛋白-1 依赖的 COX-2 的活化,从而抑制 c-Jun 和 c-Fos 的过度表达^[8]。

2 阻滞细胞周期

细胞周期的正常调控有赖于细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)。细胞周期蛋白(cyclin)能激活 CDK,其中细胞周期蛋白 D 与 CDK4、6,细胞周期蛋白 E 与 CDK2,细胞周期蛋白 A 与 CDK2 的协调作用是 G₁-S 期过渡所必需的,而 p21p16 及 p27 等能导致 CDK 失活。Bai 等^[9]研究发现在人类膀胱癌细胞 T24 中白藜芦醇通过活化 p21,下调细胞周期蛋白 D1 和 CDK4 的表达,促进 Rb 蛋白磷酸化,使细胞周期 G₁ 期受到阻滞。

ATM(ataxia telangiectasia mutated)和 ATR(ATM-Rad3-related)是与 DNA 损伤修复和细胞周期阻滞有关的信号因子。ATM 通过细胞周期检测点激酶 2

(checkpoint kinase, CHK2)等激酶引起细胞周期阻滞,同时启动 p53 依赖或不依赖凋亡途径,清除异常细胞。ATR 在 DNA 损伤修复和细胞周期调节中起主要作用。DNA 损伤无法修复的细胞,ATM 和 ATR 信号因子最终以凋亡方式清除。ATM/ATR 激酶磷酸化和激活 CHK2 蛋白激酶家族(CHK1、CHK2、RAD52、CDS1),磷酸化的 CHK 激酶能灭活细胞周期蛋白 CDC25 蛋白磷酸酶。此外 p53 依赖的凋亡途径能抑制 CDK2 的酪氨酸磷酸化,使细胞 G₁-S 期阻滞。研究表明,在人类恶性 B 细胞如骨髓瘤细胞中白藜芦醇可以通过 ATM/ATR/CHK 信号通路诱导细胞 S 期阻滞^[10]。

3 抑制肿瘤细胞增殖

白藜芦醇可通过抑制多种信号传导通路来干预细胞增殖。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors, IGF-1)能激活下游激酶磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Akt),增加 Akt、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的磷酸化和细胞周期蛋白 D1 的水平而导致肿瘤细胞的增殖。Vanamala 等^[11]研究表明白藜芦醇在人类结肠癌细胞 HT-29 中可以抑制 IGF-1 诱导的 IGF-1 受体-Akt-Wnt 信号传导通路,下调 IGF-1 受体信号蛋白的表达,从而抑制人类结肠癌细胞 HT-29 的增殖。白藜芦醇可以通过抑制 NF- κ B 的活性而抑制细胞增殖。研究表明在小鼠皮肤中,白藜芦醇通过 NF 抑制蛋白激酶从而抑制 NF- κ B 抑制因子激酶信号通路来抑制佛波酯诱导的 NF- κ B 激活^[7]。此外,白藜芦醇还可以通过下调 Stat-3 和 NF- κ B 介导的信号蛋白包括细胞周期蛋白 D1 的表达抑制细胞增殖^[12]。另有文献报道在人类 U251 神经胶质瘤中白藜芦醇能下调 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)介导的信号通路,抑制相关信号蛋白,进一步抑制细胞增殖^[13]。

4 促进肿瘤细胞凋亡

4.1 Fas-Fas 配体途径

Fas 是细胞膜表面的死亡受体,属于肿瘤坏死因子受体超家族。可以通过与 Fas 配体(Fas-L)结合形成死亡诱导信号复合物,激活半胱天冬酶(caspase)-8 诱导细胞凋亡。白藜芦醇在一些高表达 Fas 和 Fas-L 的肿瘤细胞中可通过 Fas-Fas-L 系统诱导肿瘤细胞凋亡。在 T 细胞性白血病和多发性骨髓瘤中白藜芦醇通过诱导 Fas 受体的聚集诱发凋亡,而对正常 T 细胞没有影响。同时引起 Fas 相关死亡功能区域下游信号分子的聚集或 caspase-8 的改变,进而触发凋亡过

程。实验还发现干扰素- γ 能上调 Fas 和 caspase-8 的表达,增强白藜芦醇诱导细胞凋亡的能力^[14]。Su 等^[15]研究发现,在人类白血病 HL-60 细胞中白藜芦醇通过 cdc42-Ask1-JNK 信号通路诱导 Fas-L 的表达,从而诱导细胞凋亡。白藜芦醇影响 Fas 和 Fas-L 途径的相关机制有待进一步研究证实。

4.2 Bcl-2 家族

Bcl-2 家族可通过改变线粒体外膜的通透性来控制线粒体的活化。这个家族包括抑制凋亡的 Bcl-2 亚族和促进凋亡的 Bax 亚族。Bax 过表达可促进细胞凋亡,而 Bcl-2 可抑制 Bax 功能。白藜芦醇作用于肿瘤细胞后可上调 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,使线粒体膜渗透性改变,激活 caspase-9、caspase-3 等,诱导肿瘤细胞凋亡^[16]。Singh 等^[17]研究表明白藜芦醇和环磷酰胺联合应用能下调 MCF-7 细胞 Bcl-2 基因表达,上调 Bax 表达,两种药物结合后可以增强 caspase 介导的细胞凋亡途径。

4.3 线粒体途径

线粒体在细胞凋亡的调控和效应阶段起重要作用。其中细胞色素 C、bcl-2、活性氧等因素参与了细胞凋亡调控的过程。线粒体是细胞三羧酸循环和氧化磷酸化的场所。研究发现白藜芦醇可通过促进线粒体细胞色素 C 释放、线粒体膜的去极化以及引起线粒体通透性改变和 caspase-9 的活化等途径引起多种细胞凋亡^[18]。

5 抑制肿瘤细胞侵袭

癌症侵袭和转移过程中有许多因素参与,只要抑制癌症侵袭过程中的任一环节,就可以使肿瘤转移受阻。基质金属蛋白酶能够降解细胞外基质,促进肿瘤发展,其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2 和 MMP-9 起重要作用。Tang 等^[19]研究表明在人 MCF-7 中神经生长因子(heregulin, HRG)- β 1 能够诱导基质金属蛋白酶 MMP-9 的表达,这和 HRG β 1-人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 信号通路相关。实验证明白藜芦醇对 HER2 受体的磷酸化没有影响,但可抑制 HRG- β 1 介导的 ERK1/2 的磷酸化。白藜芦醇可下调 MMP-9 的表达,其作用与 PI3K 和 MAPK 的抑制剂一致,说明白藜芦醇抑制 MMP-9 的表达是通过下调 MAPK-ERK 信号通路实现的。白藜芦醇在人类肺腺癌细胞中还可以通过抑制 JNK 和 p53 磷酸化,减少 NF- κ B 介导的蛋白表达和核内活化蛋白-1 的水平,导致 MMP-2 表达下调,抑制肿瘤细胞的侵袭^[20]。

6 结语

白藜芦醇作为一种重要的植物抗毒素,可通过多

种途径预防肿瘤的发生,是继紫杉醇之后的又一新的天然多酚类化合物。临床前研究表明,其在体内和体外均能防止和延迟恶性肿瘤的生长,并且白藜芦醇的药理作用非常安全。深入研究白藜芦醇的抗肿瘤效应机制,对进一步开发这种具有广泛应用前景的天然多酚类化合物,使其成为癌症预防和治疗的有力药物具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(6):530-546.
- [2] Beedanagari SR, Bebenek I, Bui P, et al. Resveratrol inhibits dioxin-induced expression of human CYP1A1 and CYP1B1 by inhibiting recruitment of the aryl hydrocarbon receptor complex and RNA polymerase II to the regulatory regions of the corresponding genes. *Toxicol Sci*, 2009, 110(1):61-67.
- [3] Wang Y, Lee KW, Chan FL, et al. The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells. *Toxicol Sci*, 2006, 92(1):71-77.
- [4] Neves MA, Dinis TC, Colombo G, et al. Combining computational and biochemical studies for a rationale on the anti-aromatase activity of natural polyphenols. *Chem Med Chem*, 2007, 2(12):1750-1762.
- [5] Frampton GA, Lazcano EA, Li H, et al. Resveratrol enhances the sensitivity of cholangiocarcinoma to chemotherapeutic agents. *Lab Invest*, 2010, 90(9):1325-1338.
- [6] Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev Res*, 2009, 2(5):409-418.
- [7] Kundu JK, Shin YK, Kim SH, et al. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF- κ B in mouse skin by blocking I κ B kinase activity. *Carcinogenesis*, 2006, 27(7):1465-1474.
- [8] Athar M, Back JH, Kopelovich L, et al. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 486(2):95-102.
- [9] Bai Y, Mao QQ, Qin J, et al. Resveratrol induces apoptosis and cell cycle arrest of human T24 bladder cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo. *Cancer Sci*, 2010, 101(2):488-493.
- [10] Shimizu T, Nakazato T, Xian MJ, et al. Resveratrol induces apoptosis of human malignant B cells by activation of caspase-3 and p38 MAP kinase pathways. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(6):742-750.
- [11] Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, et al. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC Cancer*, 2010, 10:238.
- [12] Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor- κ B-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. *Blood*, 2007, 109(6):2293-2302.
- [13] Jiang H, Shang X, Wu H, et al. Resveratrol downregulates PI3K/

Akt/mTOR signaling pathways in human U251 glioma cells. *J Exp Ther Oncol*, 2009,8(1):25-33.

- [14] Reis-Sobreiro M, Gajate C, Mollinedo F. Involvement of mitochondria and recruitment of Fas/CD95 signaling in lipid rafts in resveratrol-mediated antimyeloma and antileukemia actions. *Oncogene*, 2009,28(36):3221-3234.
- [15] Su JL, Lin MT, Hong CC, et al. Resveratrol induces FasL-related apoptosis through Cdc42 activation of ASK1/JNK-dependent signaling pathway in human leukemia HL-60 cells. *Carcinogenesis*, 2005, 26(1):1-10.
- [16] Huang TT, Lin HC, Chen CC, et al. Resveratrol induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via activation of multiple apoptotic pathways. *J Cell Physiol*, 2011, 226(3):720-728.
- [17] Singh N, Nigam M, Ranjan V, et al. Caspase mediated enhanced

apoptotic action of cyclophosphamide- and resveratrol-treated MCF-7 cells. *J Pharmacol Sci*, 2009,109(4):473-485.

- [18] Lin HY, Tang HY, Davis FB, et al. Resveratrol and apoptosis. *An NY Acad Sci*, 2011,1215(1):79-88.
- [19] Tang FY, Chiang EP, Sun YC. Resveratrol inhibits heregulin-beta1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and cell invasion in human breast cancer cells. *J Nutr Biochem*, 2008,19(5):287-294.
- [20] Yang YT, Weng CJ, Ho CT, et al. Resveratrol analog-3,5,4'-trimethoxy-trans-stilbene inhibits invasion of human lung adenocarcinoma cells by suppressing the MAPK pathway and decreasing matrix metalloproteinase-2 expression. *Mol Nutr Food Res*, 2009,53(3):407-416.

(收稿日期:2011-01-21 修回日期:2011-05-05)

· 综述 ·

抗癌治疗新靶标——去整合素金属蛋白酶 10

潘源 丁学华

【摘要】 去整合素金属蛋白酶(ADAM)10 基因是 ADAM 家族成员,其相应的细胞膜蛋白含有解聚素域和金属蛋白酶域,在细胞黏附、细胞融合、细胞迁移、膜蛋白脱落和分解等生物学行为中起作用。ADAM10 蛋白在多种肿瘤中有过表达现象,能与数种黏附分子和癌症信号分子相互作用,促进肿瘤的侵袭和转移。以调控 ADAM10 的表达为靶目标,抑制肿瘤细胞的转移和侵袭,有望成为肿瘤治疗的新策略。

【关键词】 细胞黏附分子;肿瘤转移;ADAM 蛋白

A new anti-cancer target: ADAM10 PAN Yuan, DING Xue-hua. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
Corresponding author: DING Xue-hua, E-mail: dingxuehuaczy@163.com

【Abstract】 Gene ADAM10 (a disintegrin and metalloproteinase 10) is a member of ADAMs gene family. The corresponding membrane protein contains a disintegrin domain and a metalloproteinase domain. It is involved in various biological events such as cell adhesion, cell fusion, cell migration, and membrane protein shedding and proteolysis. ADAM10 protein is overexpressed in many tumors, which interacts with adhesion molecules and critical signaling molecules associated with cancer development and tumor progression, and promotes tumor invasion and metastasis. Regulating the expression of ADAM10 can inhibit tumor invasion and metastasis, which may become a new strategy for anticancer therapy.

【Key words】 Cell adhesion molecules; Neoplasm metastasis; ADAM protein

去整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinases,ADAM)是一个新的基因家族,与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)共享“金属蛋白酶域”。从结构上分为两类:膜锚的 ADAM 和分

泌性的含有凝血酶敏感蛋白的 ADAM-TS(ADAM with thrombospondin motifs)。这些分子在细胞黏附、细胞融合、细胞迁移、膜蛋白脱落和分解等生物学行为中起作用。很多研究提示 ADAM 在恶性肿瘤中表达,在癌症中参与病理过程。ADAM10 是 ADAM 家族成员,在多种肿瘤中有过表达现象,通过与多种癌症发生发展中关键的信号分子,包括癌基因 ErbB、Notch 和数种黏附分子等相互作用,在炎症及肿瘤中