

· 综 述 ·

白藜芦醇与乳腺癌相关研究进展*

郭慧琳 综述, 张献全[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤科 400010)

关键词: 白藜芦醇; 乳腺肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; 迁徙

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)06-0703-02

白藜芦醇(resveratrol)是广泛存在于葡萄、虎杖、花生等多种植物中的一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物,以新鲜葡萄皮中含量最高,其化学名称为 3,5,4'-三羟基二苯乙烯(3,5,4'-trihydroxystilbene),分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 相对分子质量 228.25。研究表明白藜芦醇的药理作用广泛,具有抗突变、抗氧化等多种生物学活性和药理作用^[1]。近年来,白藜芦醇的强大抗肿瘤活性受到广泛重视。研究发现白藜芦醇对肺癌、肝癌、前列腺癌等多种肿瘤具有显著抗癌效应^[2]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,白藜芦醇对乳腺癌的多种生物学作用尤为引人关注。研究证实白藜芦醇对乳腺癌具有抑制增殖、诱导凋亡及抑制肿瘤侵袭和迁徙等生物学效应。本文拟就白藜芦醇与乳腺癌相关研究做一综述。

1 白藜芦醇抑制乳腺癌细胞增殖及机制

研究证实白藜芦醇在多种乳腺癌细胞中均具有明显抑制增殖效应。在雌激素阳性(ER+)乳腺癌细胞(MCF-7)中,白藜芦醇能够以浓度依赖方式(10~50 $\mu\text{mol/L}$)有效抑制 MCF-7 细胞增殖,其中 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度对乳腺癌细胞的增殖抑制率能够达到 70% 以上^[3]。白藜芦醇对他莫昔芬抵抗的 MCF-7 细胞也具有明显抑制增殖作用^[4]。在雌激素阴性(ER-)乳腺癌细胞(MDA-MB-231)中,白藜芦醇同样以浓度和时间依赖性方式导致 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制,而且还有效降低乳腺癌细胞活力,其中小剂量(10 $\mu\text{mol/L}$)作用后细胞活力保持 80.3%,大剂量(100 $\mu\text{mol/L}$)作用后细胞活力降至 27.3%^[5]。上述效应在裸鼠乳腺癌移植瘤体内实验中也得到了证实。Sareen 等^[6]证实口服白藜芦醇(50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)5 周后,能够有效降低乳腺癌移植瘤大小 1 倍。还有研究也发现包括白藜芦醇在内的葡萄多酚类复合物能够有效抑制裸鼠乳腺癌移植瘤生长^[7]。

白藜芦醇抑制乳腺癌细胞增殖具有多种信号机制。Hsieh 等^[8]研究发现白藜芦醇对 ER+ 和 ER- 乳腺癌细胞均有抑制效应,而且抑制效应的信号途径具有较大相似性。白藜芦醇通过激活 MAPKp38 或 ERK 等激酶途径,导致 p53 激活,从而促使乳腺癌细胞的细胞周期停滞与相应的 DNA 修复。同时,白藜芦醇还通过抑制乳腺癌细胞 ER 表达水平,干扰 ER 相关信号,进而抑制与 ER 相关的乳腺癌细胞增殖^[4]。另外,白藜芦醇抑制乳腺癌细胞增殖的机制还包括:上调沉默信息调节因子 1(SIRT1)表达,通过 SIRT1 依赖的途径激活 AMPK 激酶活性;诱导钠氢交换体(NHE-1 和 NHE-3)表达;调节 Akt 与 caspase9 信号分子等^[9-10]。

2 白藜芦醇诱导乳腺癌细胞凋亡及机制

白藜芦醇在诱导乳腺癌细胞凋亡中同样具有重要生物学

作用。Nguyen 等^[11]发现在高转移度乳腺癌细胞(MDA231)中,白藜芦醇能够有效诱导 MDA231 细胞凋亡,10 $\mu\text{mol/L}$ 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 作用量的诱导凋亡率分别为(14.2 \pm 1.3)% 和 (70.2 \pm 2.1)%。其他研究也发现 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇作用 96 h 后,MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞的凋亡率分别从 1.3% 和 0.9% 增加到 52% 和 45%,提示白藜芦醇对 ER+ 和 ER- 乳腺癌细胞均具有诱导凋亡的生物学效应^[6]。

研究发现白藜芦醇可以通过 caspase 依赖或非依赖的方式诱导乳腺癌细胞凋亡。Alkhalaf 等^[12]发现白藜芦醇作用后,caspase 3 活性增加 5 倍,提示白藜芦醇诱导乳腺癌细胞凋亡效应依赖于 caspase 3 信号途径。也有报道虽然白藜芦醇能够降低线粒体膜电位,增加活性氧(ROS)与一氧化氮(NO)产量,从而诱导凋亡,但是其诱导凋亡作用却独立于 caspase 信号机制。进一步研究证实白藜芦醇通过抑制 ER 依赖的 PI3K 途径,影响核转录因子- κ B(NF- κ B)转录活性,从而调节 B 细胞淋巴瘤/白血病基因-2(Bcl-2)表达,但该作用独立于 caspase 3-8 分子机制^[13]。除此之外,白藜芦醇诱导乳腺癌细胞凋亡的分子机制还包括:抑制 Src-Stat3 信号途径、调节钙离子与钙调蛋白启动的细胞死亡途径等^[6,14]。但是也有报道白藜芦醇诱导乳腺癌细胞凋亡的效应可能与细胞类型有关,Pozo-Guisado 等^[15]发现白藜芦醇只能在抑制增殖的同时,诱导 MCF-7 细胞凋亡,而不能诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡的发生。

3 白藜芦醇抑制乳腺癌细胞迁徙和侵袭及机制

乳腺癌细胞迁徙和侵袭在乳腺癌的发病与转移机制中具有重要意义。多个研究发现白藜芦醇能够有效抑制多种因素诱导的乳腺癌细胞迁徙和侵袭。白藜芦醇(5 $\mu\text{mol/L}$, 15 $\mu\text{mol/L}$)可以通过 EGFR/PI3K 途径,抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,最终抑制 EGF 诱导的 MDA-MB-231 细胞迁徙^[16]。该效应在其他实验中也得到证实。Azios 等^[17]证实白藜芦醇可以抑制雌二醇和表皮生长因子(EGF)诱导的 MDA-MB-231 细胞迁徙,该效应与白藜芦醇抑制细胞骨架蛋白,调节细胞表面肌动蛋白结构,降低黏着斑和黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)活性有关。

白藜芦醇还可以抑制生长因子 heregulin- β 1(HRG- β 1)和 IGF-1 诱导的乳腺癌细胞迁徙和侵袭。Tang 等^[18]发现白藜芦醇可以抑制 HRG- β 1 诱导的 MMP-9 蛋白表达与 MCF-7 乳腺癌细胞的侵袭,该作用与白藜芦醇对 MAPK/ERK 信号途径的调节有关,但是与 HRG- β 1 诱导的 HER2 受体磷酸化水平等无关。该研究小组还发现白藜芦醇可以抑制 IGF-1 诱导的 ER 阴性 MDA-MB435 乳腺癌细胞的迁徙和侵袭,该效应与抑制

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研计划资助项目(2011-2-142)。

作者简介:郭慧琳(1979~),主治医师,讲师,硕士,主要从事营养学与

乳腺癌治疗的研究。[△] 通讯作者,Tel:(023)63693309;E-mail:xqzhng@163.com。

PI3K/AKT 信号以及抑制 MMP-2 蛋白表达有关^[19]。另外,白藜芦醇衍生物 LYR71 也能够通过降低 STAT3 介导的 MMP-9 表达,从而抑制正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)作用后促进的 MDA-MB-231 迁徙和侵袭^[20]。

4 白藜芦醇对乳腺癌的其他生物学效应

白藜芦醇除了对乳腺癌细胞的上述生物学作用之外,还能够显著增强多种化疗药物的抗癌效应。50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇可以明显增强环磷酰胺对 MCF-7 细胞的抑制增殖、诱导凋亡^[21]。白藜芦醇能够明显增强 mTOR 抑制剂雷帕霉素对 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的抗癌效应,还可以预防雷帕霉素抵抗的发生,可以明显增加雷帕霉素对乳腺癌细胞的抑制增殖效应^[22]。同时,白藜芦醇还可以提高环磷酰胺、肿瘤坏死因子等多种药物对乳腺癌细胞的促凋亡效应^[23-24]。但是也有相反报道发现白藜芦醇抑制了紫杉醇对 MDA-MB-435s, MDA-MB-231 和 SKBR-3 等多种乳腺癌细胞的抗癌作用,但在 MCF-7 细胞中没有发现类似现象,提示该特殊效应可能与乳腺癌细胞类型有关^[25]。另外,白藜芦醇对乳腺癌细胞还具有其他多种生物学效应,如对 MCF-7 细胞同时具有辐射保护和抗癌效应的双功能性^[26],提高乳腺癌细胞乳腺癌易感基因 1(BRCA1)等多种抑癌基因的有效表达^[27-28];以 caspase 非依赖性的细胞死亡机制诱导乳腺癌细胞的自噬作用^[29],下调端粒酶的活性等^[30]。

5 展 望

综上所述,白藜芦醇对乳腺癌细胞具有明确的抑制增殖、诱导凋亡以及抑制肿瘤侵袭和迁徙等多种药理作用。人群研究也证实白藜芦醇与乳腺癌发病率呈相反关联^[31]。同时,白藜芦醇还具有安全性较高、毒副作用较小等优点。因此,随着国内外学者的深入研究,白藜芦醇在乳腺癌的预防和治疗中将有更加广阔的前景,并为乳腺癌的防治提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Ungvari Z, Sonntag WE, de Cabo R, et al. Mitochondrial protection by resveratrol[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011, 39(3):128-132.
- [2] Fulda S. Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(17/18):757-765.
- [3] Hsieh TC, Wu JM. Suppression of cell proliferation and gene expression by combinatorial synergy of EGCG, resveratrol and gamma-tocotrienol in estrogen receptor-positive MCF-7 breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(4):851-859.
- [4] De Amicis F, Giordano F, Vivacqua A, et al. Resveratrol, through NF-Y/p53/Sin3/HDAC1 complex phosphorylation, inhibits estrogen receptor alpha gene expression via p38MAPK/CK2 signaling in human breast cancer cells[J]. *FASEB J*, 2011, 25(10):3695-3707.
- [5] Alkhalaf M. Resveratrol-induced growth inhibition in MDA-MB-231 breast cancer cells is associated with mitogen-activated protein kinase signaling and protein translation[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(4):334-341.
- [6] Sareen D, Darjatmoko SR, Albert DM, et al. Mitochondria, calcium, and calpain are key mediators of resveratrol-induced apoptosis in breast cancer[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(6):1466-1475.
- [7] Schlachterman A, Valle F, Wall KM, et al. Combined resveratrol, quercetin, and catechin treatment reduces breast tumor growth in a nude mouse model[J]. *Transl Oncol*, 2008, 1(1):19-27.
- [8] Hsieh TC, Wong C, John Bennett D, et al. Regulation of p53 and cell proliferation by resveratrol and its derivatives in breast cancer cells: an in silico and biochemical approach targeting integrin $\alpha\beta 3$ [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11):2732-2743.
- [9] Lin JN, Lin VC, Rau KM, et al. Resveratrol modulates tumor cell proliferation and protein translation via SIRT1-dependent AMPK activation[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(3):1584-1592.
- [10] Li Y, Liu J, Liu X, et al. Resveratrol-induced cell inhibition of growth and apoptosis in MCF7 human breast cancer cells are associated with modulation of phosphorylated Akt and caspase-9[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2006, 135(3):181-192.
- [11] Nguyen TH, Mustafa FB, Pervaiz S, et al. ERK1/2 activation is required for resveratrol-induced apoptosis in MDA-MB-231 cells[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(1):81-92.
- [12] Alkhalaf M, El-Mowafy A, Renno W, et al. Resveratrol-induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated primarily through the caspase-3-dependent pathway[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(2):162-168.
- [13] Pozo-Guisado E, Merino JM, Mulero-Navarro S, et al. Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(1):74-84.
- [14] Kotha A, Sekharam M, Cilenti L, et al. Resveratrol inhibits Src and Stat3 signaling and induces the apoptosis of malignant cells containing activated Stat3 protein[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(3):621-629.
- [15] Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Mulero-Navarro S, et al. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(9):1375-1386.
- [16] Lee MF, Pan MH, Chiou YS, et al. Resveratrol modulates MED28 (Magicin/EG-1) expression and inhibits epidermal growth factor(EGF)-induced migration in MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(21):11853-11861.
- [17] Azios NG, Dharmawardhane SF. Resveratrol and estradiol exert disparate effects on cell migration, cell surface actin structures, and focal adhesion assembly in MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2005, 7(2):128-140.
- [18] Tang FY, Chiang EP, Sun YC. Resveratrol inhibits heregulin-beta1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and cell invasion in human breast cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(5):287-294.
- [19] Tang FY, Su YC, Chen NC, et al. Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast- (下转第 718 页)

吸收,灭活渗漏药物的细胞毒性;可将生理盐水或无菌注射用水存于 2~8℃ 冰箱中备用。

4.2 药物外敷 使用不同的拮抗药物,促进液体重吸收,灭活外渗药物的细胞毒性,拮抗药物效应。(1)阳离子溶液、血管收缩药液、多巴胺、高渗液用山莨菪碱、酚妥拉明湿敷。山莨菪碱为抗胆碱药物,能扩张皮肤浅层血管,改善局部组织缺血缺氧状态。酚妥拉明为 α 受体阻滞剂,可扩张血管,它可以改善毛细血管通透性,促进局部毛细血管血液回流,改善缺血缺氧,有效降低因缺血缺氧而致皮肤坏死,同时具有明显的镇痛作用^[9],能减轻患儿痛苦。(2)普通液体无破溃的轻度渗漏,可用维生素 E 外敷,维生素 E 具有抗氧化作用,能维持生物酶活性,减少组织不饱和脂肪酸及维生素 C 氧化,防止氧化物形成,保护细胞及脂质不受氧化破坏,可增加局部组织代谢修复;其为油剂,可保护皮肤促进康复。也可用 25%~50% 硫酸镁外敷,硫酸镁能扩张毛细血管,改善微循环,解除局部炎症。还可马铃薯外敷,效果显著,其作用机制待进一步探讨。

4.3 封闭 阳离子溶液、血管收缩药液、多巴胺、高渗液渗漏严重者,用酚妥拉明封闭;碳酸氢钠渗漏可用维生素 C 封闭;葡萄糖酸钙、甘露醇、碱性液,皮下红肿明显者,用透明质酸酶封闭;透明质酸酶能暂时降低细胞间质的黏性,使局部渗液易于扩散和吸收。方法:15~20° 进针,进针长度针尖在肿胀正中处,在肿胀部位边缘呈放射状封闭,使药物均匀向四周扩散,并阻断药物继续向深层组织扩散。

5 小 结

输液渗漏重在预防,加强责任心,提高认识水平,勤观察,早发现,早处理。刚出生、窒息或循环不良的新生儿,即使输一般性药物,也要警惕因易穿刺部位渗出而发生坏死的可能。当

渗漏已不可避免时,积极采取应对措施,使可能造成的皮肤损害降至最低。制订防治渗漏的标准指引,即针对什么药物渗漏,何种状态,采取何种措施,有一个标准的处理预案。本科应用以来收到良好效果,未再出现因渗漏所致的严重损害。

参考文献:

- [1] 金汉珍,黄德珉,管希吉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:104.
- [2] 石靖,李小容,刘燕芬,等.新生儿静脉渗漏性损伤的相关因素与护理对策[J].广西医学,2004,26(10):1555-1556.
- [3] 覃玉欧,周敏.影响小儿浅静脉套管留置时间的相关因素分析[J].现代护理,2003,9(2):151-152.
- [4] 何利,安如俊,龙燕琼,等.新生儿液体渗漏后预防皮肤损害的临床观察[J].适用预防医学,2006,10(5):1321-1322.
- [5] 邓红丽,何艳芳.新生儿输液外渗原因分析及对策[J].齐鲁护理杂志,2006,11(11):2123-2125.
- [6] 李慧.两种方法治疗新生儿头皮输液外渗效果比较[J].护理学杂志,2009,34(11):1038-1039.
- [7] 崔焱.儿科护理学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2008:95.
- [8] 刘安琴,冯敏,孙燕芳,等.扩张局部浅表血管药物选择的研究[J].实用护理杂志,1997,13(11):563-564.
- [9] 王加真.酚妥拉明镇痛作用的实验研究[J].中国疼痛医学杂志,2004,10(2):102-104.

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2012-11-03)

(上接第 704 页)

- cancer cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52(6): 683-691.
- [20] Kim JE, Kim HS, Shin YJ, et al. LYR71, a derivative of trimeric resveratrol, inhibits tumorigenesis by blocking STAT3-mediated matrix metalloproteinase 9 expression [J]. Exp Mol Med, 2008, 40(5): 514-522.
 - [21] Singh N, Nigam M, Ranjan V, et al. Resveratrol as an adjunct therapy in cyclophosphamide-treated MCF-7 cells and breast tumor explants[J]. Cancer Sci, 2011, 102(5): 1059-1067.
 - [22] He X, Wang Y, Zhu J, et al. Resveratrol enhances the anti-tumor activity of the mTOR inhibitor rapamycin in multiple breast cancer cell lines mainly by suppressing rapamycin-induced AKT signaling[J]. Cancer Lett, 2011, 301(2): 168-176.
 - [23] Singh N, Nigam M, Ranjan V, et al. Caspase mediated enhanced apoptotic action of cyclophosphamide- and resveratrol-treated MCF-7 cells[J]. J Pharmacol Sci, 2009, 109(4): 473-485.
 - [24] Fulda S, Debatin KM. Sensitization for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol[J]. Cancer Res, 2004, 64(1): 337-346.
 - [25] Fukui M, Yamabe N, Zhu BT. Resveratrol attenuates the

anticancer efficacy of paclitaxel in human breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(10): 1882-1891.

- [26] Bader Y, Getoff N. Effect of resveratrol and mixtures of resveratrol and mitomycin C on cancer cells under irradiation[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6): 4403-4408.
- [27] Fustier P, Le Corre L, Chalabi N, et al. Resveratrol increases BRCA1 and BRCA2 mRNA expression in breast tumour cell lines[J]. Br J Cancer, 2003, 89(1): 168-172.
- [28] Waite KA, Sinden MR, Eng C. Phytoestrogen exposure elevates PTEN levels[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(11): 1457-1463.
- [29] Scarlatti F, Maffei R, Beau I, et al. Role of non-canonical Beclin 1-independent autophagy in cell death induced by resveratrol in human breast cancer cells[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(8): 1318-1329.
- [30] Lanzilli G, Fuggetta MP, Tricarico M, et al. Resveratrol down-regulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro[J]. Int J Oncol, 2006, 28(3): 641-648.
- [31] Levi F, Pasche C, Lucchini F, et al. Resveratrol and breast cancer risk[J]. Eur J Cancer Prev, 2005, 14(2): 139-142.

(收稿日期:2012-10-14 修回日期:2012-11-07)