

## 白藜芦醇抗肿瘤作用机制的研究进展

陈卫琼<sup>1,2</sup> 综述 杨慧龄<sup>1,2</sup> 审校

(南华大学 1. 附属第一医院临床医学研究所, 湖南 衡阳 421001; 2. 药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 白藜芦醇是一种天然存在的植物抗毒素, 广泛存在于多种植物中, 是防治肿瘤的绿色抗癌药物。体内外实验表明, 白藜芦醇对大多数肿瘤的起始、增殖、发展3个主要阶段均有抑制乃至逆转作用。其抗肿瘤机制可以通过抗氧化、阻滞细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化、抑制环氧化物酶和细胞色素酶 P450 的活性、干扰相关信号转导通路、抑制肿瘤血管生成等发挥作用。

**[关键词]** 白藜芦醇; 抗肿瘤; 凋亡

**[中图分类号]** R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)05-0403-05

### Progression of anticancer mechanism of resveratrol

CHEN Wei-qiong<sup>1,2</sup>, YANG Hui-ling<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Clinical Medicine, First Affiliated Hospital;

2. Institute of Pharmacology and Pharmacy, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**[Abstract]** Resveratrol, a phytoalexin found in grapes and other food products, has been demonstrated to be a green anticancer drug. Recently, resveratrol was shown to have cancer chemopreventive activity in vivo and in vitro, and its cancer chemopreventive mechanism involves prevention, delay, or reversal of the process of tumor initiation, promotion and progression, three major stages of carcinogenesis. Its anticancer effects may be mediated by antioxidization, blocking the cell cycles, promoting apoptosis, inducing the differentiation of tumor cells, inhibiting cyclooxygenase and cytochrome P450 enzymes, interfering signal transduction and inhibiting angiogenesis.

**[Key words]** resveratrol; anticancer; apoptosis

[Int J Pathol Clin Med, 2008,28(5):0403-05]

白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种广泛存在于葡萄、虎杖、花生等多种植物中的多酚化合物, 是植物为抵抗外界刺激如紫外线、真菌、病毒感染或机械损伤而产生的一种植物抗毒素<sup>[1]</sup>。白藜芦醇对心血管疾病有明显的治疗和预防作用, 目前更被广泛应用于医药、食品、化妆品等行业<sup>[2]</sup>。大量研究表明白藜芦醇的药理作用广泛, 具有抗突变、抗氧化<sup>[3,4]</sup>、降低血小板聚集等生物活性。体内外实验表明它还能

够诱导大部分肿瘤细胞凋亡<sup>[5,6]</sup>, 具有抗肿瘤活性, 被喻为又一新的绿色抗癌药物。

#### 1 白藜芦醇在植物中的分布及结构

白藜芦醇自1940年首次从毛叶藜芦的根部获得, 到目前为止发现其广泛存在于葡萄、虎杖、花生、桑椹、松树等12科, 31个属的72种植物中, 其中尤以葡萄皮中含量最高<sup>[7]</sup>, 为50~100 mg/kg。白藜芦醇化学名称为反式-3,5,4'-三羟基-1,2-二苯乙烯,

收稿日期:2008-07-11 修回日期:2008-08-15

作者简介:陈卫琼(1979-),女,湖北洪湖人,硕士研究生,主要从事肿瘤药理方面的研究。

基金项目:国家自然科学基金项目(30400265,30671047);湖南省科技厅项目(207078);湖南省青年基金(06B079);湖南省自然科学基金(08JJ3016) This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (30400265 and 30671047), Ministry of Education Science and Technology Key Project (207078), the Youth Foundation of Hunan Province Education Department (06B079) and Hunan Provincial Natural Science Foundation of China(08JJ3016)

分子式  $C_{14}H_{12}O_3$ , 是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 结构类似于雌激素己烯雌酚。以游离态(顺式、反式)和糖苷结合态(顺式、反式)两种形式存在, 均具有抗氧化效能, 其中反式异构体的生理活性强于顺式异构体<sup>[8]</sup>。Albert 等<sup>[9]</sup>报道白藜芦醇能抑制人脐静脉内皮细胞中基质胶介导的肺转移和类管状网形成。

## 2 白藜芦醇抗肿瘤作用机制

**2.1 抗氧化、抗自由基作用** 体内的氧化水平高低与癌症发生密切相关, 尤其是活性氧自由基的过表达, 除了可以引起机体 DNA 氧化损伤而导致原癌基因活化和抑癌基因失活以外, 还可以干扰细胞内细胞因子、代谢酶等正常表达和活性, 而这些均有一定的促癌作用。白藜芦醇具有较强的抗氧化活性、清除自由基及影响花生四烯酸代谢的药理作用<sup>[10]</sup>。体外实验发现<sup>[11]</sup>, 白藜芦醇能够抑制黑色素瘤细胞氧自由基的合成, 并能够抑制其增殖。白藜芦醇对过氧化氢诱导的红细胞溶血和 DNA 损伤有明显的抑制作用, 且能抑制兔肝匀浆丙二醛的生成<sup>[12]</sup>。Miura 等<sup>[13]</sup>也证明白藜芦醇的多酚羟基结构具有抗氧化活性, 能显著抑制肝微粒体、脑线粒体及突触体的氧化损伤过程中 DNA 的生成。

**2.2 抑制 DNA 合成、阻滞细胞周期与诱导肿瘤细胞分化** 细胞周期调控机制的破坏导致细胞失控性生长, 大多数抗癌物质可以使细胞周期停滞在  $G_1$ , S, M 期的某一阶段。Park 等<sup>[14]</sup>研究发现, 白藜芦醇以剂量和时间依赖的方式诱导细胞周期依赖性激酶抑制蛋白 p21 的产生, 下调细胞周期蛋白 cyclinD1, cyclinD2, cyclinE 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2), CDK4, CDK6 的表达。并可降低 CDK 活性, 造成细胞周期的阻滞。对不同类型的肿瘤细胞, 白藜芦醇阻滞细胞周期的时相也有所不同, 其机制可能为白藜芦醇通过诱导半胱氨酸蛋白酶 caspase-3 的激活从而分解 DNA 修复酶, 通过清除 RNA 还原酶的酪氨酸基来抑制 RNA 还原酶的活性, 从而降低 DNA 的合成能力, 达到抑制细胞增殖的作用<sup>[15]</sup>。

细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 不同阶段的细胞周期过程是在不同的调节因子推动下完成的, 如细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶组成的复合物、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、P53 等。白藜芦醇对细胞周

期所发挥的作用主要是减少处在  $G_0$  到  $G_1$  期的细胞和阻滞 S 期的细胞, 即  $G_1$ -S 和 S- $G_2$  期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[16]</sup>。Stervbo 等<sup>[17]</sup>通过对人白血病 HL-60 细胞分化系统的模型研究, 发现白藜芦醇能引起粒细胞和巨噬细胞的减少, 表明白藜芦醇能诱导人早幼粒白血病细胞的分化, 从而证明其对肿瘤的抑制作用。

## 2.3 诱导细胞凋亡

**2.3.1 凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)** IAPs 包含有 XIAP, cIAP1, cIAP2 和 survivin。IAPs 水平升高是肿瘤细胞逃避抗癌药物杀伤作用的原因之一, 能直接抑制 caspase-3, caspase-7 的活性阻断凋亡程序的发生。Survivin 是 IAPs 家族重要成员之一, 是迄今发现最强的凋亡抑制因子, 在人类大多数肿瘤中高表达, 在正常发育成熟的组织中却未表达, 提示 survivin 可能是导致肿瘤细胞恶性分化的重要原因之一<sup>[18]</sup>。Aziz 等<sup>[19]</sup>报道, 以紫外光照射裸鼠后检测到其皮肤中有 survivin 的表达, 给予白藜芦醇治疗后, 发现白藜芦醇阻断了 survivin 的磷酸化水平, 进而下调 survivin 的蛋白表达。也有学者报道白藜芦醇能下调成人型 T 细胞白血病肿瘤细胞中 survivin 的表达, 从而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。

**2.3.2 Bcl-2 家族** Bcl-2 家族中有大量同源氨基酸序列的蛋白, 包括抑制凋亡的 Bcl-2 亚族和促进凋亡的 Bax 亚族, Bax 的过表达可促进细胞的死亡, Bcl-2 可抑制 Bax 的功能。白藜芦醇作用于肿瘤细胞后可下调 Bcl-2 表达, 上调 Bax 表达, 使 Bcl-2/Bax 下降, 线粒体膜的渗透性改变, 激活 caspase-9, caspase-3 等, 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Bcl-XL 基因属于 Bcl-2 基因家族的抗凋亡基因, 在凋亡发生的通路中发挥重要的负性调控作用。Bcl-XL 高表达与肿瘤凋亡及耐药相关。Johnson 等<sup>[22]</sup>报道, 白藜芦醇能抑制黑色素瘤细胞依赖 STAT3 和 NF- $\kappa$ B 的转录过程, 下调细胞型 Fas 相关死亡区域蛋白样细胞介素-1 转换酶抑制蛋白 (cFLIP) 和 Bcl-xL 的表达, 最终激活 MAPK 和 ATM-Chk2-p53 信号通路, 启动凋亡程序。

**2.3.3 Fas** Fas (APO-1, CD95) 是死亡受体家族的重要成员, 可以通过与 Fas-L 结合形成一个被称为诱导死亡信号的复合物, 激活 caspase-8 诱导细胞凋亡。白藜芦醇在一些肿瘤细胞中可通过 CD95-

CD95L系统诱导肿瘤细胞凋亡,尤其是在一些CD95和CD95L高表达的肿瘤细胞中。白藜芦醇作用于肿瘤细胞后,短时间内即可检测到CD95和CD95L mRNA表达的增高,通过上调CD95和CD95L的表达在肿瘤的起始和发生过程中抑制肿瘤细胞的增殖,诱导其凋亡。但Delmas等<sup>[23]</sup>研究发现,白藜芦醇不影响Fas和Fas-L表达,但可引起Fas受体在细胞膜上重新分布,同时改变Fas相关死亡功能区域和caspase-8分布,进而触发凋亡过程且这种作用不受Fas或Fas-L拮抗剂的抑制。Su等<sup>[24]</sup>研究发现,白藜芦醇可诱导肿瘤细胞Cdc42的表达,激活ASK1和JNK,上调Fas-L的表达,通过信号级联反应诱导肿瘤细胞凋亡,目前对这一机制尚存在争议。

**2.3.4 p53** p53作为一种抑癌基因,正常情况下具有修复错误基因,使突变细胞停滞于G<sub>1</sub>期,诱导细胞分化和凋亡的功能,但在约50%的人类肿瘤中出现异常改变。She等<sup>[25]</sup>研究发现,肿瘤细胞经白藜芦醇处理后,p53分子与被激活的细胞外信号调节蛋白激酶和p38激酶形成复合物,使p53在第15位的丝氨酸磷酸化,激活p53,上调p53蛋白表达,诱导肿瘤细胞凋亡。但白藜芦醇引起的凋亡只发生在表达野生型p53的细胞,而不出现在p53表达缺陷的细胞中。

**2.3.5 Caspases** Caspases有10多种,是与Ced-3样半胱氨酸激酶相关的家族,可分为始动(caspase-2, caspase-8, caspase-10)与效应(caspase-3, caspase-6, caspase-7)两类,均以酶原形式存在,活化的始动caspase激活效应caspase,切割细胞骨架蛋白,在调节和执行细胞凋亡过程中发挥作用。在白藜芦醇诱导急性淋巴细胞白血病细胞凋亡的研究中,白藜芦醇可通过线粒体膜去极化,导致caspase-9, caspase-2, caspase-3, caspase-6的激活,然后激活下游的caspase级联反应,促进和放大凋亡通路,引起细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

## 2.4 抑制部分酶类

**2.4.1 环氧化物酶** 环氧化物酶(cyclooxygenase, Cox)是在花生四烯酸转变成为前列腺素过程中的限速酶,它有2个同分异构体Cox-1和Cox-2, Cox-2的过表达可导致前列腺素水平增高,其中前列腺素E<sub>2</sub>最为丰富和重要,可通过多种机制影响肿瘤的发生、发展,其中包括刺激肿瘤细胞的增殖、抑制正常的免疫监视作用。白藜芦醇对Cox-1和

Cox-2均有直接抑制作用,并能通过抑制蛋白激酶C信号转导通路抑制Cox-2的基因表达<sup>[27]</sup>。在食管癌动物模型研究中发现,白藜芦醇可使肿瘤组织中的Cox-1 mRNA和Cox-2 mRNA的表达降低,前列腺素水平明显减少,从而干预该模型食管癌的生成,相关的研究在乳腺癌和肠癌中亦有报道<sup>[28]</sup>。

**2.4.2 细胞色素酶** 白藜芦醇可通过影响细胞色素P450酶(cytochrome P450 enzymes, CYP)的活性而发挥抑癌作用。CYP1B1在人类不同器官的肿瘤中广泛高表达,可激活原癌基因使之变成癌基因,在相应的正常组织中未见表达,肿瘤内的CYP1B1能通过催化白藜芦醇生成羟基化产物而抑制乳腺癌、脑瘤等肿瘤生长,白藜芦醇呈浓度依赖性地降低CYP1B1 mRNA的表达,下调CYP1B1基因表达,发挥抑癌作用。白藜芦醇还可通过干预二恶英受体与CYP1A1基因启动子的结合,直接抑制CYP1A1酶活性,发挥抑癌作用<sup>[29]</sup>。

**2.5 干扰相关信号转导通路** 白藜芦醇可以通过抑制NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, MAPK等信号转导途径来发挥抗肿瘤活性。

**2.5.1 NF- $\kappa$ B** NF- $\kappa$ B是一个多效转录因子,在正常细胞的细胞质中与特殊的抑制蛋白(inhibitors of the NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合而保持静止和失活状态。在肿瘤细胞中,细胞内的NF- $\kappa$ B可被激活释放并转移至核内,导致各种基因的转录,保护细胞不被其他因素诱导凋亡。Kundu等<sup>[30]</sup>在白藜芦醇抑制小鼠皮肤癌的研究中发现,白藜芦醇可抑制I $\kappa$ B的降解,使NF- $\kappa$ B以与I $\kappa$ B结合的形式保留在细胞质内,无法作用于核内基因的转录,从而诱导肿瘤细胞的凋亡。

**2.5.2 PI3K** 白藜芦醇的抗肿瘤作用与其干扰磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号转导通路密切相关,在培养的小鼠JB6表皮细胞中,白藜芦醇及其衍生物通过阻断表皮生长因子介导的PI3K/Akt的活性而抑制肿瘤细胞的转化<sup>[31]</sup>。在人类乳腺癌细胞中,白藜芦醇通过影响与雌激素受体 $\alpha$ 相关的PI3K信号通路,从而阻断细胞的生存和增殖,但这一过程与雌激素受体 $\alpha$ 的功能并不相关<sup>[32]</sup>。

**2.5.3 MAPK** 体外研究报道<sup>[33]</sup>,在内皮细胞中白藜芦醇作为雌激素样类似物,能够与雌激素竞争结合细胞膜上的雌激素受体,而激活丝裂原活化蛋

白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)通路和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),调节细胞的生长活性,发挥心血管保护作用。而在体内的研究并没有发现白藜芦醇具有增加小鼠体质量、促进脂肪合成、水钠潴留等雌激素样作用<sup>[34]</sup>。She等<sup>[35]</sup>报道白藜芦醇激活MAPK/细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)信号途径使p53激活,诱导细胞凋亡;此外,白藜芦醇能抑制ERKs, JNKs和p38激酶的表达,从而阻断p53的磷酸化,诱导小鼠JB6表皮细胞的凋亡<sup>[36]</sup>。然而有文献报道白藜芦醇诱导人黑色素瘤细胞的凋亡途径中ERK1/2并不是效应分子<sup>[37]</sup>;丝裂原激活蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinases, P38 MAPK)在白藜芦醇诱导的人白血病HL-60细胞的凋亡中也没有作用<sup>[38]</sup>,说明MAPKs通路在白藜芦醇诱导肿瘤细胞凋亡过程中发挥的作用有细胞来源的差异。

**2.6 抑制肿瘤血管生成** 肿瘤血管发生包括新生血管的定向萌芽到形成实体瘤,新生血管的形成与肿瘤的发生发展、转移、复发密切相关。Tseng等<sup>[39]</sup>发现灌胃给予的白藜芦醇能抑制小鼠Lewis肺癌的增殖和转移,并发现该作用与其能够抑制血管内皮生长因子的表达,从而抑制肿瘤血管生成有关;而Lin等<sup>[40]</sup>在探讨白藜芦醇对神经胶质瘤细胞RT22作用的研究中也发现白藜芦醇可以通过下调血管内皮生长因子的合成,继而干扰肿瘤血管合成来抑制实验动物RT22移植性神经胶质瘤的发展。在人乳腺癌裸鼠移植瘤的实验中白藜芦醇可通过下调血管内皮生长因子的表达而抑制肿瘤血管的生成<sup>[41]</sup>。由此可见,白藜芦醇具有抑制新生血管形成的作用,可望在预防和治疗病理性血管生成的药物开发方面发挥作用。

### 参 考 文 献

- [1] AaBurkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glutathione-sparing mechanism of action [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 381(2): 253-263.
- [2] Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes [J]. *Science*, 1997, 275(5297): 218-220.
- [3] Das S, Das DK. Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases [J]. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov*, 2007, 2(2): 133-138.
- [4] Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration [J]. *Science*, 2004, 305(5686): 1010-1013.
- [5] 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.
- [6] Zhang Q, Tang X, Lu QY, et al. Resveratrol inhibits hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1A and VEGF expression in human tongue squamous cell carcinoma and hepatoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(10): 1465-1474.
- [7] Fulda S, Debatin KM. Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: a mini-review [J]. *Cancer Detect Prev*, 2006, 30(3): 217-223.
- [8] Jones SB, DePrimo SE, Whitfield ML, et al. Resveratrol-induced gene expression profiles in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(3): 596-604.
- [9] Albert JM, Cao C, Geng L, et al. Integrin alpha v beta 3 antagonist Cilengitide enhances efficacy of radiotherapy in endothelial cell and non-small-cell lung cancer models [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5): 1536-1543.
- [10] Vivancos M, Moreno JJ. Effect of resveratrol, tyrosol and beta-sitosterol on oxidised low-density lipoprotein-stimulated oxidative stress, arachidonic acid release and prostaglandin E2 synthesis by RAW 264.7 macrophages [J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(6): 1199-1207.
- [11] Yang S, Meyskens FL Jr. Alterations in activating protein 1 composition correlate with phenotypic differentiation changes induced by resveratrol in human melanoma [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(1): 298-308.
- [12] Chiou WF, Lin LC, Chen CF. Acteoside protects endothelial cells against free radical-induced oxidative stress [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(6): 743-748.
- [13] Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y. Inactivation of creatine kinase induced by stilbene derivatives [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 90(2): 66-72.
- [14] Park CS, Lee YC, Kim JD, et al. Inhibitory effects of polygonum cuspidatum water extract (PCWE) and its component resveratrol [correction of rasveratrol] on acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2004, 40(6): 279-284.
- [15] Castello L, Tessitore L. Resveratrol inhibits cell cycle progression in U937 cells [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 133-137.
- [16] Kim AL, Zhu Y, Zhu H, et al. Resveratrol inhibits proliferation of human epidermoid carcinoma A431 cells by modulating MEK1 and AP-1 signalling pathways [J]. *Exp Dermatol*, 2006, 15(7): 538-546.
- [17] Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. Time- and concentration-dependent effects of resveratrol in HL-60 and HepG2 cells [J]. *Cell Prolif*, 2006, 39(6): 479-493.
- [18] Salvesen GS, Duckett CS. IAP proteins: blocking the road to

- death's door[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2002,3(6):401-410.
- [19] Aziz M, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet B radiation-damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in Survivin[J]. *Photochem Photobiol*, 2005,81(1):25-31.
- [20] Hayashibara T, Yamada Y, Nakayama S, et al. Resveratrol induces downregulation in survivin expression and apoptosis in HTLV-1-infected cell lines;a prospective agent for adult T cell leukemia chemotherapy[J]. *Nutr Cancer*,2002, 44(2):193-201.
- [21] 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.
- [22] Johnson GE, Ivanov VN, Hei TK. Radiosensitization of melanoma cells through combined inhibition of protein regulators of cell survival[J]. *Apoptosis*,2008,13(6):790-802.
- [23] Delmas D, Rébé C, Micheau O, et al. Redistribution of CD95, DR4 and DR5 in rafts accounts for the synergistic toxicity of resveratrol and death receptor ligands in colon carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2004,23(55):8979-8986.
- [24] 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[J]. *Carcinogenesis*, 2005,26(1):1-10.
- [25] She QB, Bode AM, Ma WY, et al. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(4):1604-1610.
- [26] Dorrie J, Gerauer H, Wachter Y, et al. Resveratrol induces extensive apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes and activating caspase-9 in acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2001,61(12):4731-4739.
- [27] Kundu JK, Shin YK, Surh YJ. Resveratrol modulates phorbol ester-induced pro-inflammatory signal transduction pathways in mouse skin in vivo;NF- $\kappa$ B and AP-1 as prime targets[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006,72(11):1506-1515.
- [28] De la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent;mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(5):405-430.
- [29] Wu ML, Li H, Wu DC, et al. CYP1A1 and CYP1B1 expressions in medulloblastoma cells are AhR-independent and have no direct link with resveratrol-induced differentiation and apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2005,384(1-2):33-37.
- [30] Kundu JK, Shin YK, Kim SH, et al. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF-kappaB in mouse skin by blocking IkappaB kinase activity[J]. *Carcinogenesis*, 2006,27(7):1465-1474.
- [31] She QB, Huang C, Zhang Y, et al. Involvement of c-jun NH(2)-terminal kinases in resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis[J]. *Mol Carcinog*,2002,33(4):244-250.
- [32] Pozo-Guisado E, Lorenzo-Benayas MJ, Fernandez-Salguero PM. Resveratrol modulates the phosphoinositide 3-kinase pathway through an estrogen receptor alpha-dependent mechanism;relevance in cell proliferation[J]. *Int J Cancer*, 2004,109(2):167-173.
- [33] Klinge CM, Blankenship KA, Risinger KE, et al. Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors alpha and beta in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9):7460-7468.
- [34] Böttner M, Christoffel J, Jarry H, et al. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on pituitary function in rats[J]. *J Endocrinol*,2006, 189(1):77-88.
- [35] Zhao Y, Xue Y, Oberley TD, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor formation by modulation of activator protein-1 signaling in a multistage skin carcinogenesis model[J]. *Cancer Res*, 2001,61(16):6082-6088.
- [36] 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[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(6):742-750.
- [37] Sun Yang, Frank L, Meyskens Jr. Alterations in activating protein 1 composition correlate with phenotypic differentiation changes induced by resveratrol in human melanoma[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(1):298-308.
- [38] Su JL, Lin MT, Chang CC, et al. Resveratrol induces FasL-related apoptosis through Cdc42 activation of ASK1/JNK-dependent signaling pathway in human leukemia HL-60 cells[J]. *Carcinogenesis*,2005, 16(1):1-10.
- [39] Tseng SH, Lin SM, Chen JC, et al. Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6):2190-2202.
- [40] Lin MT, Yen ML, Lin CY, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor - induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(5):1029-1036.
- [41] Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(1):113-122.