

文章编号 1006-8147(2014)05-0360-03

论著

# 白藜芦醇对淋巴瘤 BJAB 细胞体外增殖及细胞周期作用的研究

何广辉<sup>1</sup>, 孙丰源<sup>2</sup>

(1.天津市眼科医院玻璃体视网膜中心,天津医科大学眼科临床学院,天津 300040;2.天津市第一中心医院眼科,天津 300192)

**摘要** 目的:研究白藜芦醇对 BJAB 细胞的体外增殖抑制作用,探讨其对细胞周期的影响。方法:分别应用浓度为 5、10、25、50、75、100  $\mu\text{g/mL}$  的白藜芦醇作用于 BJAB 细胞,在 24、48、72 h 用 MTT 法检测细胞抑制率,应用流式细胞术分析白藜芦醇对 BJAB 细胞周期的影响。结果:白藜芦醇可明显抑制 BJAB 细胞体外增殖,其抑制细胞增殖的效果与药物浓度及作用时间呈正相关,其作用后的 BJAB 细胞主要表现为 G1 期阻滞,S、G2 期细胞减少。结论:白藜芦醇对 BJAB 细胞的体外增殖具有明显的抑制作用,其干扰 BJAB 细胞的细胞周期,产生 G1 期阻滞,从而抑制细胞增殖。

**关键词** 白藜芦醇;淋巴瘤;细胞增殖;细胞周期

中图分类号 R96

文献标志码 A

## Effects of resveratrol on the proliferation and cell cycle of lymphoma BJAB cell *in vitro*

HE Guang-hui<sup>1</sup>, SUN Feng-yuan<sup>2</sup>

(1. Vitreous and Retinal Center, Tianjin Eye Hospital, Ophthalmic Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300040, China; 2. Department of Ophthalmology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective:** To confirm the inhibiting effects of resveratrol (Res) on the proliferation of lymphoma BJAB cell *in vitro*, and to analyze the variation of the cell cycle of BJAB cell influenced by Res. **Methods:** Different densities of Res were used applied to BJAB cells, and the morphologic changes of BJAB cell at 24,48,72 h were observed. The MTT assay was used to observe the inhibiting effects of Res on the cell proliferation. The flow cytometry (FCM) was adopted to investigate the influence of Res on the cell cycle. **Results:** Conspicuous inhibiting effects of Res on the proliferation of BJAB cell were observed. The effect was positively correlated with the density and action time of Res. The cell cycle of BJAB cell changed, it showed the retardant of stage G1, and the quantity of cell decreased in stage S and G2. **Conclusion:** Res can significantly inhibit the proliferation of BJAB cell caused by retardant of stage G1 and the cell cycle of BJAB cell is intervened by Res.

**Key words** resveratrol; lymphoma; cell proliferation; cell cycle

白藜芦醇(resveratrol, Res)于 1940 年首次从毛叶藜芦的根部提取获得,它广泛存在于虎杖、葡萄等 21 个科、31 个属的 72 种植物中<sup>[1]</sup>,是一种天然活性成份。从 19 世纪 70 年代至今,大量科学实验证实白藜芦醇具有抗肿瘤活性,对肿瘤的起始、促进、发展 3 个主要阶段均有抑制作用<sup>[2-4]</sup>。本实验选取 B 淋巴细胞来源的 BJAB 细胞作为实验对象,应用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT 法)比较不同作用浓度及作用时间的 Res 对 BJAB 细胞增殖的影响,并应用流式细胞术(Flow cytometry, FCM)分析 Res 对 BJAB 细胞周期的影响,为其作为抗 B 细胞淋巴瘤药物的应用提供实验依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料 BJAB 细胞由天津医科大学免疫学教研

作者简介 何广辉(1981-),男,主治医师,硕士,研究方向:玻璃体视网膜疾病,眼肿瘤;通信作者:孙丰源, E-mail: sunfyeye@sina.com。

室杨洁教授惠赠。Res 由南开大学医学院惠赠。MTT、青霉素、链霉素、碘化丙啶购自 Sigma 公司。RPMI-1640 干粉、PBS 干粉、二甲基亚砜购自 GIBCO 公司。

实验仪器:CO<sub>2</sub> 培养箱(SANYO),倒置相差显微镜(NIKON),超净工作台(苏州净化设备公司),Milli-Q 超纯水系统,恒温烤箱(格兰仕),酶标测定仪(BIO-RAD),台式低速离心机(北京医用离心机厂),低温冰箱(SANYO),低温高速离心机(HI-TACHI),分析天平(BOSCH),24 孔及 96 孔培养板(Cellstar),细胞培养瓶(GLOSTAR),流式细胞仪(COWTER)。

#### 1.2 方法

1.2.1 实验分组及给药 实验分为空白对照组和实验组。空白对照组加入不含 Res、无血清的 RPMI-1640 培养液;实验组分为 6 组,分别加入含终浓度为

5、10、25、50、75、100  $\mu\text{g/mL}$  的 Res, 每组设 6 个复孔。

1.2.2 MTT 法检测 Res 对 BJAB 细胞增殖的影响

BJAB 细胞以  $10^3$ /孔接种于 96 孔板中, 加入含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养液 200  $\mu\text{L}$  培养 48 h, 然后换为无血清无双抗的培养液 200  $\mu\text{L}$  继续培养 24 h, 实验组分别加入含不同浓度 Res 的培养液 200  $\mu\text{L}$ , 空白组加无血清的培养液 200  $\mu\text{L}$ , 分别作用 24、48、72 h, 观察细胞形态的变化。实验及空白组常温低速离心 (800 r/min) 5 min 后吸出上清液 100  $\mu\text{L}$ , 然后加入 20  $\mu\text{L}$  MTT 液, 37  $^{\circ}\text{C}$ , 5% $\text{CO}_2$  培养箱继续孵育 4 h 后, 加入 150  $\mu\text{L}$  DMSO, 室温下于微量振荡器上振荡 5 min, 于 570 nm 测定各孔 OD 值。计算不同浓度药物对细胞的抑制率(IR)。IR%=(对照组 OD 值-实验组 OD 值)/对照组 OD 值 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

1.2.3 FCM 检测 Res 对 BJAB 细胞周期的影响

细胞培养及加药过程同前, 分别收集实验组 25、50、100  $\mu\text{g/mL}$  Res 作用 24 h 和 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 作用 24、48、72 h 的 BJAB 细胞以及对照组 BJAB 细胞,

每份加冷 PBS 洗涤离心 2 次, 然后加预冷的 70% 乙醇 4  $^{\circ}\text{C}$  固定过夜。次日弃去乙醇后, PBS 洗涤离心, 弃去上清液, 每份样本加 0.2 mL PBS, 将细胞轻轻吹打成单细胞悬液, 加入 0.5 mL PI 染液, 40  $^{\circ}\text{C}$  避光染色 30 min, 488 nm 检测荧光强度, 计算各时相细胞比例及增殖指数 $[\text{PI}=(\text{S}+\text{G}2)/(\text{G}1+\text{S}+\text{G}2)]^{[8-9]}$ 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS11.5 统计软件, 所有数据用  $\bar{x}\pm s$  表示, 经正态分布和方差齐性检验, 进行组间单因素方差分析。样本率之间的统计分析用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 形态学改变 不同浓度药物作用后, 实验组与对照组相比, 细胞密度有所下降, 细胞形态发生变化, 部分细胞体积缩小, 呈小圆形, 部分细胞呈梭形, 核仁不清晰, 胞质不匀, 随着浓度的增加, 细胞数目减少, 并且多数细胞呈梭形。随着药物作用时间延长, 实验组细胞密度降低, 细胞不同程度呈现出核固缩、核碎裂、核溶解等凋亡特征(图 1~3)。

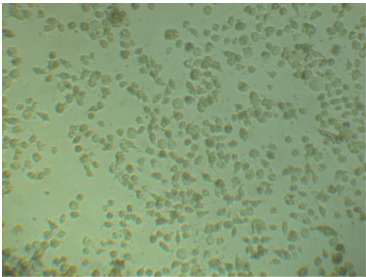


图 1 25  $\mu\text{g/mL}$  Res 作用 24 h 后 BJAB 细胞形态学改变( $\times 200$ )

Fig 1 Morphology change of BJAB cell affected by 25  $\mu\text{g/mL}$  Res for 24 h( $\times 200$ )

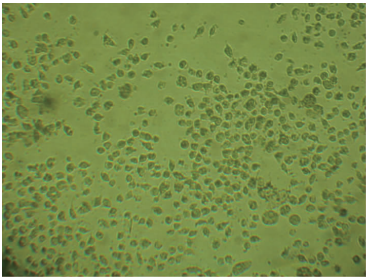


图 2 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 作用 24 h 后 BJAB 细胞形态学改变( $\times 200$ )

Fig 2 Morphology change of BJAB cell affected by 50  $\mu\text{g/mL}$  Res for 24 h

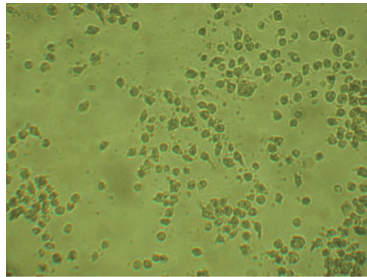


图 3 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 作用 48 h 后 BJAB 细胞形态学改变( $\times 200$ )

Fig 3 Morphology change of BJAB cell affected by 50  $\mu\text{g/mL}$  Res for 48 h

2.2 MTT 法测定 Res 对 BJAB 细胞的抑制作用 见表 1。

表 1 不同浓度药物组作用不同时间后的 OD 值( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Tab 1 OD value of different durations and densities of Res on BJAB ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

分组	24 h		48 h		72 h	
	OD 值	IR/%	OD 值	IR/%	OD 值	IR/%
对照组	0.613 $\pm$ 0.009		0.682 $\pm$ 0.010		0.701 $\pm$ 0.009	
实验组						
5 $\mu\text{g/mL}$	0.579 $\pm$ 0.006	1.50	0.522 $\pm$ 0.005 <sup>*#</sup>	2.28	0.461 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	3.67
10 $\mu\text{g/mL}$	0.511 $\pm$ 0.007 <sup>*</sup>	2.49	0.468 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	3.11	0.410 $\pm$ 0.014 <sup>Δ#</sup>	13.63
25 $\mu\text{g/mL}$	0.432 $\pm$ 0.007 <sup>Δ</sup>	4.99	0.401 $\pm$ 0.009 <sup>Δ#</sup>	16.98	0.328 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	28.67
50 $\mu\text{g/mL}$	0.378 $\pm$ 0.007 <sup>Δ</sup>	8.23	0.344 $\pm$ 0.010 <sup>Δ#</sup>	30.85	0.242 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	47.20
75 $\mu\text{g/mL}$	0.351 $\pm$ 0.008 <sup>Δ</sup>	12.47	0.301 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	37.68	0.199 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	54.02
100 $\mu\text{g/mL}$	0.324 $\pm$ 0.005 <sup>Δ</sup>	19.20	0.272 $\pm$ 0.010 <sup>Δ#</sup>	43.69	0.141 $\pm$ 0.008 <sup>Δ#</sup>	65.21

同一时间, 不同浓度组与对照组比较, <sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>Δ</sup> $P<0.01$ ; 同一浓度, 不同时间组与 24 h 组比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>Δ</sup> $P<0.01$

不同浓度的 Res 作用于 BJAB 细胞 24、48、72 h, 均可不同程度地抑制细胞的增殖。其中 5  $\mu\text{g/mL}$  Res 与对照组比较, 在 24 h 作用不明显, 而其余各浓度组在各时间点与对照组比较, 对细胞都有明显的抑制作用( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结果可见, Res 对 BJAB 细胞的抑制作用呈时间依赖性和剂量依赖性(图 4)

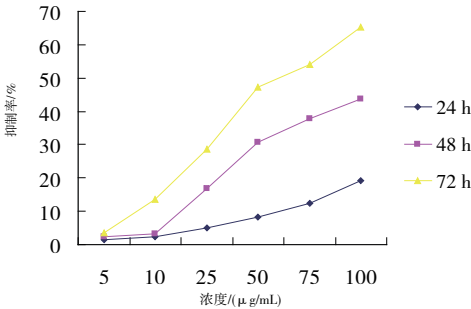


图 4 不同浓度 Res 对 BJAB 作用不同时间的抑制率

Fig 4 Inhibition ratio of different durations and densities of Res effected on BJAB

2.3 流式细胞仪检测 Res 对 BJAB 细胞周期的影响 以浓度为 0、25、50、100  $\mu\text{g/mL}$  处理细胞 24 h 后,用流式细胞仪检测 BJAB 细胞周期,结果见表2。可见随着 Res 浓度增大,G1 期细胞百分数增多,而 S、G2 期的细胞数量逐渐减少,计算增殖指数可见,随着用药浓度增大而 BJAB 细胞增殖指数呈下降趋势( $P<0.05$ )。

表 2 不同浓度 Res 作用 24 h 对 BJAB 细胞周期的影响

Tab 2 Influence of cell cycle of BJAB which affected by different densities of Res for 24 h

组别	Res 浓度/ ( $\mu\text{g/mL}$ )	G1/%	S/%	G2/%	PI/%
空白组	0	26.52 $\pm$ 1.03	53.28 $\pm$ 2.13	15.31 $\pm$ 1.72	71.01 $\pm$ 1.08
实验组	25	40.83 $\pm$ 0.91*	44.24 $\pm$ 1.76*	11.30 $\pm$ 1.24*	56.96 $\pm$ 0.99*
	50	59.61 $\pm$ 2.02 <sup>Δ</sup>	34.95 $\pm$ 0.97 <sup>Δ</sup>	9.54 $\pm$ 0.93*	40.03 $\pm$ 1.23 <sup>Δ</sup>
	100	73.25 $\pm$ 1.88 <sup>Δ</sup>	28.19 $\pm$ 1.03 <sup>Δ</sup>	3.67 $\pm$ 0.41 <sup>Δ</sup>	29.02 $\pm$ 1.58 <sup>Δ</sup>

与对照组比较,\* $P<0.05$ ,<sup>Δ</sup> $P<0.01$

用 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 分别处理 BJAB 细胞 0、24、48、72 h,流式细胞仪检测结果显示随着 Res 作用时间延长,G1 期细胞百分数增多,而 S、G2 期的细胞百分比逐渐减少(表 3)。

表 3 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 在不同作用时间对 BJAB 细胞周期的影响

Tab 3 Influence of cell cycle of BJAB which affected by different durations of 50  $\mu\text{g/mL}$  Res

组别	时间/h	G1/%	S/%	G2/%	PI/%
空白组	0	30.01 $\pm$ 1.56	52.43 $\pm$ 1.05	13.07 $\pm$ 2.01	67.02 $\pm$ 1.02
实验组	24	43.08 $\pm$ 2.35*	40.99 $\pm$ 1.75*	10.82 $\pm$ 0.54*	52.98 $\pm$ 1.72*
	48	45.43 $\pm$ 3.08*	32.34 $\pm$ 2.01 <sup>Δ</sup>	9.89 $\pm$ 0.95*	46.73 $\pm$ 2.00*
	72	60.12 $\pm$ 0.53 <sup>Δ</sup>	27.01 $\pm$ 1.99 <sup>Δ</sup>	3.92 $\pm$ 0.55 <sup>Δ</sup>	32.63 $\pm$ 2.65 <sup>Δ</sup>

与对照组比较,\* $P<0.05$ ,<sup>Δ</sup> $P<0.01$

### 3 讨论

Res 化学名 3,5,4-三羟基芪 (3,5,4-trihydroxystilbene),是一种植物防御素(phytoalexin),具有广泛的生物学活性,如抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗凝血、抗氧化、抗菌、免疫调节及神经保护等<sup>[10-11]</sup>。近年来研究发现 Res 在抗肿瘤方面具有较好的效果,其抗肿瘤作用机制主要体现在以下各方面:(1)防止正常细胞癌变<sup>[12-13]</sup>:抑制细胞色素 P450 1A1(CYP 1A1);抑制环氧酶(COX);抗氧化损伤。(2)抑制肿瘤细胞增殖<sup>[14-15]</sup>:抑制 DNA 复制过程的关键酶;拮抗雌激素;改变自分泌生长调节因子;抑制肿瘤细胞自分泌活性氧。(3)促进肿瘤细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>:作用于细胞周期蛋白及细胞周期蛋白依赖性激酶而致凋亡;通过 p53 引发凋亡;影响 bcl-2 家族诱导凋亡;通过线粒体介导凋亡。本实验研究发现,高浓度及长时间 Res 作用可使 BJAB 细胞形态发生改变,胞

体变为梭形,两极尖细,胞质浑浊,核固缩,甚至消失,胞间增宽,细胞碎片增多。5  $\mu\text{g/mL}$  Res 在短时间内对 BJAB 细胞增殖抑制作用不明显,当时间延长至 48 h,可显著抑制 BJAB 细胞的增殖( $P<0.05$ ),而 25、50、75、100  $\mu\text{g/mL}$  组在各时间点与对照组比较,对细胞都有明显地抑制作用( $P<0.01$ )。同一浓度的药物随着作用时间的延长,抑制作用逐渐加强,表明 Res 对 BJAB 细胞的抑制作用呈时间依赖性。而同一时间内,随着药物浓度的增加,抑制作用也增强,表明 Res 对细胞增殖的抑制作用具有剂量依赖性。

Jazirehi 等<sup>[18]</sup>认为,Res 可以抑制非霍奇金淋巴瘤以及多发性骨髓瘤细胞的增生,并促进其凋亡,原因在于 Res 可以使肿瘤细胞的细胞周期停留在 G1 期,此外,Res 还可以选择性地下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和骨髓细胞分化因子 1(Mcl-1),并可以上调凋亡前体蛋白 Bax 和凋亡蛋白酶激活因子 Apaf-1。本实验研究发现用不同浓度的 Res 处理细胞 24 h 后,用 FCM 检测 BJAB 细胞周期,可发现随着 Res 浓度增大 BJAB 细胞 G1 期细胞百分数增多,而 S、G2 期的细胞逐渐减少,并且随着用药浓度增大而 BJAB 细胞增殖指数呈下降趋势。用 50  $\mu\text{g/mL}$  Res 分别处理 BJAB 细胞 0、24、48、72 h,流式细胞仪检测结果显示随着 Res 作用时间延长 BJAB 细胞 G1 期细胞百分数增多,而 S、G2 期细胞逐渐减少。

Res 对 BJAB 细胞的作用可能涉及多种机制,本实验证实 Res 直接抑制 BJAB 细胞增殖,并导致其产生细胞周期的改变。本实验仅在细胞水平上观察了 Res 对 BJAB 细胞的作用,有待进一步在分子及蛋白质水平研究其作用机制,并且需要进行动物实验来证实 Res 针对淋巴瘤动物模型治疗的有效性和安全性,将这一相对经济、有效、低副作用的植物活性成分应用于淋巴瘤患者的临床治疗。

#### 参考文献:

- [1] Borriello A, Bencivenga D, Caldarelli I, et al. Resveratrol: from basic studies to bedside [J]. Cancer Treat Res, 2014,159(10):167
- [2] Tili E, Michaille J J, Alder H, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF $\beta$  signaling pathway in SW480 cells [J]. Biochem Pharmacol, 2010,80(12):2057
- [3] Tak J K, Lee J H, Park J W. Resveratrol and piperine enhance radiosensitivity of tumor cells[J]. BMB Rep, 2012,45(4):242
- [4] Noh K T, Chae S H, Chun S H, et al. Resveratrol suppresses tumor progression via the regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013,431(2):348
- [5] Chin M, Herscovitch M, Zhang N, et al. Overexpression of an activated REL mutant enhances the transformed state of the human B-

(下转第 369 页)



- [2] Mancuso P, Antoniotti P, Quarna J, et al. Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analyses [J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(1):267
- [3] Fleitas T, Martínez-Sales V, Gómez-Codina J, et al. Circulating endothelial and endothelial progenitor cells in non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2010,12(8):521
- [4] Mancuso P, Colleoni M, Calleri A, et al. Circulating endothelial-cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy[J]. *Blood*, 2006,108(2):452
- [5] Laskin J J, Sandler A B. First-line treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2005,19(13):1671
- [6] Baggstrom M Q, Stinchcombe T E, Fried D B, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2007,2(9):845
- [7] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan [J]. *Ann Oncol*, 2007,18(2):317
- [8] Wang J, Lou P, Lesniewski R, et al. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly[J]. *Anticancer Drugs*, 2003,14(1):13
- [9] Vacca A, Ribatti D, Iurlaro M, et al. Docetaxel versus paclitaxel for antiangiogenesis[J]. *J Hematother Stem Cell Res*, 2002,11(1):103
- [10] Mancuso P, Calleri A, Cassi C, et al. Circulating endothelial cells as a novel marker of angiogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003,522:83
- [11] Kawaiishi M, Fujiwara Y, Fukui T, et al. Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel[J]. *J Thorac Oncol*, 2009,4(2):208
- [12] Rademaker-Lakhai J M, Beerepoot L V, Mehra N, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral protein kinase C beta-inhibitor enzastaurin in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(15 Pt 1):4474
- [13] Mcauliffe J C, Trent J C. Biomarkers in gastrointestinal stromal tumors: should we equate blood-based pharmacodynamics with tumor biology and clinical outcomes[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(9):2643
- [14] Rowand J L, Martin G, Doyle G V, et al. Endothelial cells in peripheral blood of healthy subjects and patients with metastatic carcinomas[J]. *Cytometry A*, 2007,71A(2):105
- [15] 黄纯,李凯. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008,15(4):283
- [16] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(23):2335
- [17] Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006,355(24):2542
- [18] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2000,105(8):1045
- [19] 吴宏菊,辛彦. 节律化疗抗血管生成效应的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011,18(6):473

(2014-03-05 收稿)

+++++  
 .....  
 +++++

(上接第 362 页)

- lymphoma BJAB cell line and alters its gene expression profile[J]. *Oncogene*, 2009,28(20):2100
- [6] Gasperini P, Barbierato M, Martinelli C, et al. Use of a BJAB-derived cell line for isolation of human herpesvirus 8[J]. *J Clin Microbiol*, 2005,43(6):2866
- [7] Van Meerloo J, Kaspers G J, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2011,731(3):237
- [8] Edwards B S, Young S M. High-content screening: flow cytometry analysis [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 486(10):151
- [9] Moreira C F, Brito L C Jr, Lemos J A. Flow cytometry for diepoxybutane test analysis[J]. *Genet Mol Res*, 2008,7(4):1353
- [10] Xuan W, Wu B, Chen C, et al. Resveratrol improves myocardial ischemia and ischemic heart failure in mice by antagonizing the detrimental effects of fractalkine[J]. *Crit Care Med*, 2012,40(11):3026
- [11] Ku C R, Lee H J, Kim S K, et al. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase[J]. *Endocr J*, 2012,59(2):103
- [12] 陆瑶,黄志军,袁洪. 白藜芦醇对细胞色素 P450 酶活性影响的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2013,38(5):653
- [13] Malhotra A, Nair P, Dhawan D K. Curcumin and resveratrol synergistically stimulate p21 and regulate cox-2 by maintaining adequate zinc levels during lung carcinogenesis[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20(5):411
- [14] Liu Z, Li Y, Yang R. Effects of resveratrol on vascular endothelial growth factor expression in osteosarcoma cells and cell proliferation [J]. *Oncol Lett*, 2012,4(4):837
- [15] Mo W, Xu X, Xu L, et al. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis through the hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cell[J]. *Pancreatology*, 2011,11(6):601
- [16] García-Zepeda S P, García-Villa E, Díaz-Chávez J, et al. Resveratrol induces cell death in cervical cancer cells through apoptosis and autophagy[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013,22(6):577
- [17] Lin X, Wu G, Huo W Q, et al. Resveratrol induces apoptosis associated with mitochondrial dysfunction in bladder carcinoma cells[J]. *Int J Urol*, 2012,19(8):757
- [18] Jazirehi A R, Bonavida B. Resveratrol modifies the expression of apoptotic regulatory proteins and sensitizes non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma cell lines to paclitaxel-induced apoptosis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004,3(1):71

(2014-01-02 收稿)