

# 白藜芦醇的药理作用及机制研究进展

姚世佳, 叶晓汀, 姚天鸣, 刘星星, 杨 凤, 隋中泉\*

上海交通大学食品科学与工程系, 上海 200240

**摘要:** 白藜芦醇作为一种存在于植物中的天然产物可能可以预防癌症、心血管、炎症等疾病, 并提升机体免疫力和抗氧化能力。随着体内实验的深入研究, 白藜芦醇更多的功效潜能被挖掘而成为研究热点。该综述阐述了白藜芦醇在体外和体内实验的结论来分析其对生物体的药理作用以及产生这些功效的机制, 为白藜芦醇进一步的研究以及相关功能性产品开发提供依据。

**关键词:** 白藜芦醇; 疾病预防; 功能性食品; 综述

中图分类号: Q946. 887

文献标识码: A

DOI: 10. 16333/j. 1001-6880. 2015. S. 043

## Review on Pharmacologic Action of Resveratrol

YAO Shi-jia, YE Xiao-ting, YAO Tian-ming, LIU Xing-xing, YANG Feng, SUI Zhong-quan\*

Department of Food Science and Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** Interest in the pharmacological effects of phytochemicals, especially these dietary factors, has increased dramatically. During the course of compound identification, resveratrol (3, 4', 5-trihydroxy-trans-stilbene), a naturally occurring phytoalexin, has emerged to hold promise for its potent functions to disease prevention in vitro and in vivo. This review presents most of milestones in resveratrol studies so far, discusses its underlying mechanisms of action, and highlights the pharmacologic action in disease prevention.

**Key words:** Resveratrol; Therapeutic; Functional food; Review

白藜芦醇(3, 4', 5-三羟基二苯乙烯)是一种存在于天然植物中的非黄酮类多酚化合物, 它是由植物自发产生的一种能够抵抗病毒和虫害的植物抗毒素<sup>[1]</sup>。近年来, 学者们逐步倾向于对白藜芦醇药理作用的研究<sup>[2, 3]</sup>。白藜芦醇的各种显著功效得到了大量实验数据的证实, 但其作用的机理还没有被完全了解。通过体内和体外实验相结合来观察和研究白藜芦醇在生物体内的代谢过程, 成为了解白藜芦醇功能性的关键。相关研究探索的深入也将为进一步开发其在功能性品行业中的应用提供理论基础和技术支持。

## 1 白藜芦醇的功效

由于白藜芦醇是天然植物抗毒素, 关于其功能性的研究最初只局限在植物保护方面, 直到学者们偶然从红葡萄酒中发现白藜芦醇, 并认为它可能有保护心脏的功效而引起广泛关注。此后, 越来越多的研究证明了白藜芦醇在心血管疾病方面的预防作

用。该综述从心血管疾病<sup>[4]</sup>、炎症<sup>[2]</sup>、脑部疾病<sup>[5]</sup>、癌症<sup>[6]</sup>、高血脂等疾病<sup>[7]</sup>以及抗衰老作用<sup>[8]</sup>、协同作用<sup>[9]</sup>等方面阐释白藜芦醇对生物体的药理作用。

### 1.1 心血管疾病

红酒及葡萄中提取出的白藜芦醇已被证明能通过减少血小板聚集, 促进血管舒张、抑制动脉粥样硬化来保护心血管<sup>[10, 11]</sup>。在人们的饮食中, 绝大多数的白藜芦醇是从红葡萄酒中获得的, 所以这一发现促进了学者们关于白藜芦醇在心血管保护方面的研究。白藜芦醇已被证明对预防大鼠的心肌局部贫血和再灌注损伤非常有效。在局部缺血发生前, 白藜芦醇能改善恢复大动脉流血和压力, 降低丙二醛的浓度以及减少心肌梗塞面积<sup>[12]</sup>。体外和体内实验都证明白藜芦醇可以阻碍血小板聚集, 以此来缓解由于血小板过度聚集而可能形成的血栓和所引起的血管堵塞与局部缺血心肌梗塞。此外, 白藜芦醇能减少由激光破坏引起的小鼠遗传性高胆甾醇的动脉粥样硬化区, 减小血管内皮细胞中产生的血栓<sup>[12]</sup>。

### 1.2 炎症

炎症往往会伴随着疾病而同时产生, 并有可能

进一步加重疾病或是诱发新的疾病。炎症会导致中性粒细胞活化,并产生活性氧自由基。这些活性氧不仅能增加血管通透性,还会引发膜磷脂中的多聚不饱和脂肪酸的氧化而造成生物膜损伤。白藜芦醇能够减少化学药物诱发的急性及慢性水肿<sup>[13]</sup>、脂多糖诱发的呼吸道的炎症和骨关节炎<sup>[14]</sup>、并能缓解同种异体移植的排斥作用<sup>[15]</sup>。对大鼠静脉注射白藜芦醇能减少由炎症诱发的局部贫血及再灌注损伤<sup>[16]</sup>。中高剂量的白藜芦醇能不依靠肾上腺素的作用,直接抑制前列腺素的产生和脂质过氧化,从而减缓大鼠的胸膜炎炎症症状<sup>[17]</sup>。

除了抑制炎症,白藜芦醇还能提升机体的免疫能力<sup>[18]</sup>。白藜芦醇能中和二硝基氟苯(Dinitrofluorobenzene)的毒性,并且预防由乙醇引起的免疫抑制。此外,小鼠体内实验证实白藜芦醇对各种单纯性疱疹病毒的感染具有预防作用<sup>[19]</sup>。这表明,白藜芦醇不仅能够预防和抑制炎症,还能通过增强某些特殊的免疫应答来缓解炎症。

### 1.3 脑部疾病

白藜芦醇可能对脑部贫血引起的脑损伤具有保护作用<sup>[5]</sup>。腹腔注射白藜芦醇能使动脉闭塞的大鼠的大脑中表现出神经运动阻碍减小以及小脑梗塞面积减小<sup>[5]</sup>。腹腔注射白藜芦醇也可以避免三氯化铁、红藻氨酸(Kainic acid)和戊四唑(Pentylenetetrazole)引起的癫痫发作<sup>[20]</sup>,并通过脑室内的链脲佐菌素(Streptozotocin)修复大鼠的部分认知能力<sup>[21]</sup>。甚至给大脑中动脉闭塞的大鼠静脉注射极低剂量的白藜芦醇就能显著地减少局部缺血和脑积水<sup>[22]</sup>。这些结果表明,白藜芦醇能够有效穿透血脑屏障,而低剂量就足以产生显著的神经保护作用。

### 1.4 癌症

白藜芦醇被认为在癌症从发生到突变以及发展的各个阶段都有一定的抑制作用,并随着白藜芦醇浓度的增加功效越发显著<sup>[6]</sup>。在大量的各种啮齿动物的体内实验模型中,白藜芦醇都被证明能够抑制肿瘤的产生和生长。在皮下神经母肿瘤小鼠模型中,白藜芦醇以每日40 mg/kg的剂量给药能将其存活率从0%提升到70%<sup>[23]</sup>。尽管小剂量的白藜芦醇在体外实验中有效果,但在体内试验中,1~5 mg/kg的白藜芦醇对小鼠乳腺癌的生长和变化没有影响<sup>[24]</sup>。不同的白藜芦醇剂量以及肿瘤种类都会对白藜芦醇的实际功效产生影响,但较高浓度的白藜芦醇很有可能可以预防癌症。

### 1.5 高血脂

在高血脂症大鼠模型中,白藜芦醇能通过激活脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase)和肝脂酶(Hepatic Lipase)来降低血清总胆固醇和总甘油三酯,从而调节脂代谢并抑制动脉硬化<sup>[7]</sup>。在白藜芦醇的作用下,高脂饮食的大鼠的总胆固醇浓度降低,患有肝癌的大鼠的血清低密度脂蛋白与极低密度脂蛋白浓度也降低了<sup>[25]</sup>。然而,该发现在业界仍然存在一些争议。例如,部分学者报道白藜芦醇对血清胆固醇和甘油三酯浓度的影响不显著。这可能是因为白藜芦醇的剂量,喂食方式等因素对于脂类物质的实际代谢过程会有不同的影响,相关机理需要进一步的研究探索。

### 1.6 延缓衰老

在低等生物体中,能编码长寿蛋白的基因被认为与延长寿命有关,这是因为长寿蛋白的主要作用可能是促进逆境生存和抗应激能力。与正常小鼠相比,缺乏长寿蛋白的小鼠发育有缺陷、成活率低,并且寿命明显更短<sup>[26]</sup>。在体外实验中,白藜芦醇被认为是最有可能可以激活长寿蛋白的18种诱导剂之一<sup>[9]</sup>。

### 1.7 协同作用

白藜芦醇与饮食中的其他特定成分可能存在相互协同作用。白藜芦醇已被证明:(1)可以协同增强槲皮素(Quercetin)和鞣花酸(Ellagic Acid)对人类白血病细胞凋亡的感应<sup>[9]</sup>(2)协同乙醇一起抑制一氧化氮合酶的表达<sup>[27]</sup>(3)协同维生素E一起抑制脂质过氧化反应<sup>[28]</sup>(4)协同儿茶素一起保护PC12细胞不受淀粉样蛋白的毒性影响<sup>[29]</sup>(5)协同核苷类物质一起抑制HIV1在T淋巴细胞中的复制<sup>[30]</sup>。因此即使是低剂量的白藜芦醇也有可能对生物体产生显著的功效。

## 2 白藜芦醇的作用机理

白藜芦醇主要通过调节生物体内酶的表达以及自身的抗氧化特性对生物体产生有利功效,但作用机理尚未完全明确。本综述将从以下几个可能的机理对白藜芦醇的功效进行解释。

### 2.1 抗氧化反应

虽然白藜芦醇已被证实有抗氧化作用,但目前尚不清楚是其直接的抗氧化作用还是激活了其他还原性物质。白藜芦醇在体外实验中能通过螯合铜离子来阻止低密度脂蛋白的氧化并且直接清除自由

基。在自发性高血压大鼠模型中,白藜芦醇能减少尿液中的血清糖化清蛋白和羟基鸟苷等氧化应激的产物<sup>[31]</sup>。此外,白藜芦醇能激活天竺鼠的心脏组织内的醌还原酶-1 (Quinone reductase 1) 和过氧化氢酶 (Catalase) 的活性并减少活性氧浓度<sup>[32]</sup>。这些研究结果表明,白藜芦醇能抑制体内由疾病引起的血脂及其他大分子的过氧化反应。

在大鼠脑缺血再灌注模型中,不同浓度的白藜芦醇都能激活超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase) 和过氧化酶 (Peroxidase) 的活性,从而减小自由基对脑组织的损害<sup>[33]</sup>。在进入心肌后,白藜芦醇通过衍生化而合成一个额外的羟基基团,这大大增强了其清除自由基的能力并对局部缺血提供更好的保护。这进一步表明了白藜芦醇能有效去体内的氧化物质。

## 2.2 限制热量摄入

降低热量摄入的方式已被明确能显著延迟哺乳动物衰老的速率和延缓包括癌症、心血管疾病、糖尿病和神经疾病的发生<sup>[34]</sup>。通过限制热量摄入能激活有关的生理反应路径,从而对健康有益。白藜芦醇已在一些低等生物的体内实验中被观察到可能以相同的机理和路径进行作用<sup>[9,35]</sup>。然而,目前对于限制热量摄入这一机理仍不明确,对解释白藜芦醇的真实作用路径带来一定的难度。

## 2.3 调节参与药物代谢的酶

药物代谢有两个阶段,第一阶段的酶主要是细胞色素酶 (Cytochrome enzyme) 和黄素单加氧酶 (Flavin monooxygenase)。这些酶氧化、分解或水解毒性分子,使它们极性和溶解度上升,从而有益于通过尿液排出体外。第二阶段的酶包括连接酶 (Ligase) 和还原酶 (Leductase)。它们由于机体的调节反馈而被诱导活化,能进一步除去毒性分子和剩余的第一阶段酶。许多已知的治疗药物能诱导活化第二阶段的酶,而致癌物质能诱导活化第一阶段的酶<sup>[36]</sup>。

白藜芦醇能调节两个阶段的酶的表达和活性。在体外实验中,白藜芦醇能抑制多种细胞色素酶的活性和转录,以此减少细胞与致癌物质的接触,防止细胞色素酶被其诱导。在体外实验中白藜芦醇已被证明能增强第二阶段酶的表达。在体内试验中:白藜芦醇能增强血红素氧合酶和醌还原酶-1 的表达,从而提升机体对局部缺血和甲萘醌 (Menadione) 毒性的耐受性<sup>[32,37]</sup>。因此,通过对药物代谢酶的不同

影响,白藜芦醇可以阻止致癌物的活化,同时增加机体的抵抗能力,消除体内有害分子。

## 2.4 抑制环氧化酶 (Epoxidase) 和鸟氨酸脱羧酶 (Ornithine decarboxylase)

白藜芦醇能通过抑制环氧化酶和鸟氨酸脱羧酶来引起机体生理的变化<sup>[38]</sup>。在直肠癌小鼠模型中,去除编码环氧化酶的遗传因子能有效防止小鼠直肠癌的发生,大量流行病学数据也证明了环氧化酶很可能是致癌因素之一。白藜芦醇可以通过抑制环氧化酶-1 的活性或减少信使 RNA 中的环氧化酶-2 的数量来抑制生物体内环氧化酶活性<sup>[39]</sup>。

鸟氨酸脱羧酶的等位基因能诱发大肠癌,而二氟甲基鸟氨酸 (Alpha difluoromethylornithine) 作为鸟氨酸脱羧酶的抑制剂能有效减少哺乳动物模型中大肠癌的发生<sup>[40]</sup>。二氟甲基鸟氨酸和白藜芦醇的复配使用对肿瘤的抑制作用更显著,这可能是由于白藜芦醇能阻碍鸟氨酸脱羧酶在体内的表达和预防其被致癌物质诱导<sup>[41,42]</sup>。

血管的形成有利于肿瘤生长,而环氧化酶和鸟氨酸脱羧酶会促进血管形成。白藜芦醇以 2.5 ~ 10 mg/kg 的剂量给药能有效抑制由肿瘤诱导的新生血管形成,从而抑制肿瘤生长<sup>[43]</sup>。上述结论表明白藜芦醇对抗肿瘤的机理存在多种补充机制。

## 2.5 信号分子

白藜芦醇能作为信号分子激活钙离子和钾离子的通道来引起血管的舒张活动。此外白藜芦醇通过对血管中 NADH 和 NADPH 活性的抑制,使得机体内过氧化物产物减少,因此极大地避免了一氧化氮的失活并提高一氧化氮信号在内皮细胞中的传输能力,一氧化氮能有效使血管舒张,从而防止血栓和心脏疾病<sup>[44]</sup>。

## 2.6 细胞凋亡

白藜芦醇能直接抑制癌细胞生长及促进细胞凋亡,从而预防癌症<sup>[45]</sup>。在体内和体外实验肿瘤模型中白藜芦醇都被证实能减少细胞周期蛋白从而使细胞周期停止不再生长,并且促进细胞凋亡<sup>[46,47]</sup>。然而在体外实验中,白藜芦醇在正常造血细胞中同样会抑制细胞生长以及诱导细胞凋亡<sup>[48]</sup>。由此可见,白藜芦醇能特异性增加几种细胞对其他诱导细胞凋亡物质的敏感性,但这几种细胞主要是肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。白藜芦醇在体内实验中对细胞的影响是否与体外实验中观察到的现象具有相关性,这还需要进一步的研究探讨。

## 2.7 代谢产物

白藜芦醇的半衰期仅为 8 ~ 14 min, 这为计量白藜芦醇在机体内的实际浓度带来了一定的困难<sup>[49]</sup>。大部分的白藜芦醇静脉注射到人体后会在 30 min 内转化为硫酸盐的络合物和葡糖苷酸 (Glucosiduronide) 化合物<sup>[50]</sup>。在尿液中能检测到白藜芦醇有 5 种不同的代谢物: 白藜芦醇单硫酸盐, 白藜芦醇单葡糖苷酸的两种异构体, 二氢藜芦醇单硫酸盐和二氢藜芦醇单葡糖苷酸。在代谢物中, 总的硫酸盐络合物质量分数约为 0.37, 总的葡糖苷酸化合物质量分数约为 0.19, 剩余部分是未知的代谢物和微量的游离态白藜芦醇。总白藜芦醇代谢物的半衰期约为 9.2 h<sup>[50]</sup>, 可见白藜芦醇的代谢物比白藜芦醇本身更稳定。

尽管作为代谢产物的硫酸盐络合物和葡糖苷酸化合物通常会减少药物对细胞的渗透性, 并且加快药物的代谢, 但不可否认的是白藜芦醇在体内确有功效, 这说明它的代谢产物可能会保留一些活性。然而目前没有任何证据表明白藜芦醇的代谢产物能够穿透细胞膜而对机体产生功效<sup>[51]</sup>。

## 3 总结

尽管白藜芦醇的生物利用率低且不稳定, 会很快被机体代谢, 但大量实验数据证明哺乳动物摄入白藜芦醇确实可以预防和缓解心血管疾病、炎症、脑部疾病、癌症、高血脂等疾病, 并且可能可以提升免疫力, 延缓衰老等。白藜芦醇能同时通过自身特性和调节其他物质表达等多个途径来同时对健康产生有利功效。迄今为止, 很少有证据证明这些有利功效会伴随着有害的副作用。虽然白藜芦醇的最大耐受剂量尚未完全确定, 但在大鼠的体内试验中, 即使剂量高达 300 mg/kg 也没有发现有利影响产生<sup>[52]</sup>, 这表明白藜芦醇具有一定的安全性。

## 4 展望

现如今, 白藜芦醇是天然产物研究与开发的热点, 需求量与日俱增。除了从葡萄属、落花生属、决明属和藜属等白藜芦醇浓度较高的植物中进行直接提取, 化学合成和生物合成白藜芦醇也被广泛应用于实验及工业生产中。

白藜芦醇的研究和开发得到了相当程度的应用。在世界范围内, 白藜芦醇通过不同的制备方法被添加到功能性食品或保健药品中, 用于疾病的预

防和缓解。随着对于白藜芦醇药理作用的深入研究, 更多富含白藜芦醇的各类产品将被研发并应用到我们日常饮食中去, 来满足人们对于不同疾病预防或是保健的需求。

今后白藜芦醇应当更加着重于作用机理方面的研究探索。只有充分了解机理才能通过科技手段来延缓白藜芦醇的代谢和提升白藜芦醇生物利用率, 以此来提升白藜芦醇的药理作用。

## 参考文献

- Han JJ (韩晶晶), *et al.* Advances in resveratrol studies. *Chin J Biotechnol* (生物工程学报), 2008, 11: 1851-1859.
- Jang M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275: 218-220.
- Bradamante S, *et al.* Cardio-vascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev*, 2004, 22: 169-188.
- Zhang HY (张红雨), *et al.* The effect of resveratrol on arrhythmia and cardiac ischemia. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2006, 3: 383-386.
- Sinha K, *et al.* Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. *Life Sci*, 2002, 71: 655-665.
- Fu ZD (付招娣), *et al.* Chemopreventive effect of resveratrol to cancer. *Chin J Cancer* (癌症), 2004, 8: 869-873.
- Zhu LX (朱立贤), *et al.* Effect of resveratrol on experimental hyperlipidemia in rats. *Food Sci* (食品科学), 2005, 10: 228-231.
- Howitz KT. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, 425: 191-196.
- Mertens-Talcott SU, *et al.* Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett*, 2005, 218: 141-151.
- Lekakis J. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12: 596-600.
- Wang Z. Dealcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. *Int J Mol Med*, 2005, 16: 533-540.
- Fulda S, *et al.* Sensitization for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Cancer Res*, 2004, 64: 337-346.
- Bohm M, *et al.* Alcohol and red wine: Impact on cardiovascular risk. *Nephrol. Dial Transplant*, 2004, 19: 11-16.

- 14 Birrell MA. Resveratrol, An extract of red wine, inhibits lipopolysaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an NF- $\kappa$ B-independent mechanism. *FASEB J*, 2005, 19:840-841.
- 15 Wu SL, *et al.* Resveratrol prolongs allograft survival after liver transplantation in rats. *World J Gastroenterol*, 2005, 11:4745-4749.
- 16 Shigematsu S. Resveratrol, A red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent inflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34:810-817.
- 17 Liu F (刘芳), *et al.* Study on anti-inflammatory mechanisms of resveratrol. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2006, 15:1138-1141.
- 18 Docherty JJ, *et al.* Effect of resveratrol on herpes simplex virus vaginal infection in the mouse. *Antiviral Res*, 2005, 67:155-162.
- 19 Docherty J, *et al.* Effect of topically applied resveratrol on cutaneous herpes simplex virus infections in hairless mice. *Antiviral Res*, 2004, 61:19-26.
- 20 Gupta YK, *et al.* Protective effect of trans-resveratrol against kainic acid-induced seizures and oxidative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71:245-249.
- 21 Gupta YK, *et al.* Protective effect of resveratrol against pentylenetetrazole-induced seizures and its modulation by an adenosinergic system. *Pharmacology*, 2002, 65:170-174.
- 22 Wang YJ (王拥军), *et al.* The neuroprotection of resveratrol in the experimental cerebral ischemia. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2003, 83:534-536.
- 23 Chen Y, *et al.* Resveratrol-induced cellular apoptosis and cell cycle arrest in neuroblastoma cells and antitumor effects on neuroblastoma in mice. *Surgery*, 2004, 136:57-66.
- 24 Bove K, *et al.* Effect of resveratrol on growth of 4T1 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291:1001-1005.
- 25 Miura D, *et al.* Hypolipidemic action of dietary resveratrol, A phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing Rats. *Life Sci*, 2003, 73:1393-1400.
- 26 McBurney MW. The mammalian SIR2 $\alpha$  protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol Cell Biol*, 2003, 23:38-54.
- 27 Chan MM, *et al.* Synergy between ethanol and grape polyphenols, quercetin, and resveratrol, in the inhibition of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60:1539-1548.
- 28 Fang JG. Antioxidant effects of resveratrol and its analogues against the free radical induced peroxidation of linoleic acid in micelles. *Chemistry*, 2002, 8:4191-4198.
- 29 Conte A, *et al.* Synergistic protection of PC12 cells from  $\beta$ -amyloid toxicity by resveratrol and catechin. *Brain Res Bull*, 2003, 62:29-38.
- 30 Heredia A, *et al.* Synergistic inhibition of HIV-1 in activated and resting peripheral blood mononuclear cells, monocyte-derived macrophages, and selected drug-resistant isolates with nucleoside analogues combined with a natural product, resveratrol. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 25:246-255.
- 31 Mizutani K, *et al.* Protective effect of resveratrol on oxidative damage in male and female stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28:55-59.
- 32 Floreani M, *et al.* Oral administration of trans-resveratrol to Guinea pigs increases cardiac DT-diaphorase and catalase activities, and protects isolated atria from menadione toxicity. *Life Sci*, 2003, 72:2741-2750.
- 33 Liang RN (梁荣能), *et al.* Action of resveratrol to free radicals in cerebral ischemia injury. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 1996, 4:126-128.
- 34 Barger JL, *et al.* The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Exp Gerontol*, 2003, 38:1343-1351.
- 35 Wood JG. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 2004, 430:686-689.
- 36 Giudice A, *et al.* Activation of the Nrf2 - ARE signaling pathway: A promising strategy in cancer prevention. *Bioessays*, 2006, 28:169-181.
- 37 Kaga S, *et al.* Resveratrol enhances neovascularization in the infarcted rat myocardium through the induction of thioredoxin-1, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39:813-822.
- 38 Wang Z (王征), *et al.* The pharmacologic mechanism and synthesis of resveratrol. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2003, 15:178-181.
- 39 Martin AR, *et al.* Resveratrol, A polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67:1399-1410.
- 40 Khanduja KL, *et al.* Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice. *J. Nutri Sci Vitaminol*, 2004, 50:61-65.
- 41 Fu ZD, *et al.* Chemopreventive effect of resveratrol to cancer. *Cancer*, 2004, 23:869-873.
- 42 Afaq F, *et al.* Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 186:28-37.